

Soubor pacientů s plicní embolií v Nemocnici Písek.

Retrospektivní analýza souboru pacientů jednoho oddělení

(Pulmonary embolism cohort in Písek Hospital)

Miroslav Kodým

Interní oddělení, Nemocnice Písek, Písek

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 9. 4. 2018

Přijat: 12. 6. 2018

Dostupný online: 2. 8. 2018

Klíčová slova:

Plicní embolie

Soubor

SOUHRN

Prezentujeme soubor 204 pacientů s plicní embolií léčených na našem oddělení. Dosáhli jsme nízké hospitalizační mortality (5,88 %) i při velmi opatrném užívání trombolýzy (8,82 %). Celkově bylo léčeno 39 pacientů s masivní plicní embolií, 44 se submasivní plicní embolií, 121 s malou plicní embolií. Užitá byla česká nomenklatura z roku 2009. Sběr dat proběhl před uveřejněním studie PEITHO a doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti v roce 2014.

Výpočetní tomografie – angiografie (CTA) byla provedena u 81,86 % pacientů a je to excelentní diagnostický nástroj, ale v urgentních případech je její užití limitováno hemodynamickou nestabilitou pacienta. V našem souboru 16 pacientů nemělo provedenu CTA, 12 z nich bylo vyšetřeno echokardiografií a duplexní sonografií dolních končetin. U čtyř pacientů byla diagnóza při lůžku stanovena pomocí ultrazvuku žil a srdce až po neúspěšné resuscitaci.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

We present retrospective unselected cohort of 204 consecutive patients treated for pulmonary embolism at Internal medicine department of Hospital Písek. We achieved low in-patient mortality (5.88%) even with a very conservative use of thrombolysis (8.82%). In total there were 39 patients with high risk PE (2009 Czech nomenclature as "massive"), 44 with intermediate-risk PE (2009 Czech nomenclature as "submassive"), 121 with low-risk PE (2009 Czech nomenclature as "small"). Data were collected before 2014 ESC guidelines and PEITHO study.

CTA was performed in 81.86% of patients. It is an excellent diagnostic tool, but in urgent cases its use is often limited by patients' haemodynamic instability. In our case 16 patients with massive PE had no CTA, of which 12 underwent emergency echocardiography and doppler ultrasound of lower extremity veins. Four patients were diagnosed after unsuccessful CPR by bed-side ultrasound techniques.

Keywords:

Cohort

Pulmonary embolism

Úvod

Plicní embolizace (PE) je závažnou formou tromboembolické nemoci (TEN). Dochází k obstrukci větví a. pulmonalis embolem (97 % trombus z žil dolní končetiny, vzácněji jiných lokalizací a jiné etiologie).¹ Klinický průběh může být zcela benigní, oligosymptomatický, jindy ovšem akutně život ohrožující či smrtící.

Incidence PE je udávána 60–100/100 000 obyvatel.² Mortalita neléčené PE dosahuje až 30 %, adekvátně léčená má 30denní mortalitu 8 %.³ PE je třetí nejčastější příči-

nou úmrtí po 70. roce života. V sekčním nálezu zemřelých je plicní embolie jako příčina úmrtí označena v 11 %.⁴

Diagnóza PE se opírá o klinický obraz, anamnestické údaje, vyšetření laboratorních markerů, ultrazvukové vyšetření srdce, CT angiografii plicnice, scintigrafické vyšetření perfuze a ventilace plic. Pacienti jsou na základě výsledků vyšetření rozděleni do skupin dle míry rizika, nejzávažnější případy často vyžadují podávání systémové intravenózní trombolýzy. Pacienty se středním rizikem (tedy submasivní PE) je nutno monitorovat na jednotce intenzivní péče a léčit podáváním nízkomolekulárního he-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Miroslav Kodým, Interní oddělení, Nemocnice Písek, Karla Čapka 589, 397 01 Písek, e-mail: mira.kodym@seznam.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2018.06.003

Tabulka 1 – Charakteristika studované populace

Pacienti	N pacientů	% pacientů	Údaj chybí – n
Celkem	204	100	
Muži	104	51	
Ženy	100	49	
Věk < 40 let	22	10,8	
Kuřáci	23	14,8	49
Bývalý kuřák (> 3 měsíce)	29	18,7	49
Plicní onemocnění	19	9,6	4
Pacienti	Průměr		Údaj chybí – n
BMI průměr (kg/m ²)	29,5		24
BSA průměr (m ²)	2,03		24
Věk medián (let)	71,2		
Věk průměr (let)	66,6		
Věk 1. kvartil – 25 %	58,2		
Věk 3. kvartil – 75 %	78,8		

BMI – index tělesné hmotnosti; BSA – tělesný povrch.

Tabulka 2 – Symptomy

Symptom	N pacientů	% pacientů
Dušnost	137	67,2
Bolest na hrudi	94	46,1
Kolaps/bezvědomí	19	9,3
HŽT / jednostranný otok DK	15	7,4
Hemoptýza	6	2,9
Bolest na hrudi a dušnost	47	23

DK – dolní končetina; HŽT – hluboká žilní trombóza.

Tabulka 3 – EKG známky PE

EKG příznak	N pacientů	% pacientů
SIQIIIITIII	23	11,3
RSR / QR V ₁	36	17,7
Negativní T V ₁ –V ₂	46	22,6
Negativní T V ₃ –V ₄	31	15,2
Zcela bez EKG známek	113	55,4
Alespoň jedna známka	91	44,6

EKG – elektrokardiogram.

Tabulka 4 – Krevní tlak při příjmu

TK (mm Hg)	Průměrný TK	Masivní PE	Submasivní PE	Malá PE
Systola	129	115	130	133
Diastola	79	79	88	90
Střední	95	90	101	103

PE – plicní embolizace; TK – krevní tlak.

parinu (LMWH) či nefrakcionovaného heparinu (UFH) (či méně často podáváním systémové trombolýzy). Nejméně riziková skupina pacientů s klinicky malou plicní embolií, negativitou biomarkerů a příznivým echokardiografickým nálezem může být pozorována na standardním oddělení či léčena ambulantně LMWH a následným podáváním perorálních antikoagulancií.

Metody, výsledky a diskuse

Retrospektivně jsme hodnotili soubor 204 konsektivních neselektovaných pacientů, kteří byli z interního oddělení propuštěni s diagnózou PE jako primární či sekundární od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2014. Vybrali jsme a kriticky zhodnotili údaje o klinickém stavu, laboratorních vyšetřeních, výsledcích zobrazovacích metod. Populační charakteristiky souboru jsou uvedeny v tabulce 1.

Při vstupním vyšetření udávali pacienti nejčastěji dušnost – 137 (67,2 %), bolest na hrudi – 94 (46,1 %) či jejich kombinaci – 47 (23,4 %), kolapsový stav, pád či bezvědomí – 19 (9,3 %), otok či jednostrannou bolest končetiny odpovídající možné trombóze – 15 (7,4 %), hemoptýzu – 6 (2,9 %). Shrnutí prezentuje tabulka 2.

Při příjmu provedené EKG ukázalo u většiny pacientů sinusový rytmus – 180 (88,24 %), fibrilaci síní u 16 (7,84 %) pacientů.⁵ Průměrná tepová frekvence dosahovala 91/min. Tepová frekvence pod 75/min byla zaznamenána u 48 (23,53 %) pacientů. Nepřímé známky plicní embolizace na EKG zcela chyběly u 113 (55,4 %) pacientů. Pozitivní EKG příznaky shrnuje tabulka 3.

Krevní tlak byl měřen při příjmu přístrojem Omron M6 nebo Rosmax LCD 301 všem pacientům. Výsledné hodnoty krevního tlaku jsou shrnuty v tabulce 4.

Laboratorní odběr biomarkerů. D-dimery (LIA assay 3. generace) byly stanoveny ve 186 (91,18 %) případech. Průměrná hodnota D-dimeru 3 035 µg/l.^{6,7} D-dimer nižší než 500 µg/l byl zjištěn u 9 (4,8 %) pacientů, u 2 (1,1 %) pacientů byla zjištěna hodnota méně než 200 µg/l. Někteří pacienti neměli D-dimery vyšetřeny, jelikož byli primárně přijati na JIP a tam měli PE diagnostikovanu pomocí ultrazvuku srdce a žil dolních končetin. Ostatní měli D-dimery již vyšetřeny jinou laboratoří a nebyli započítáni. Poruchy fibrinolýzy nebyly u pacientů s nízkou hodnotou D-dimerů vyšetřeny během hospitalizace.

Troponin T (Roche Troponin T high sensitive assay) byl stanoven u 95 (46,57 %) pacientů. Průměrná hodnota u pacientů s masivní plicní embolií byla 140,50 ng/ml (25 vyšetření), u pacientů se submasivní plicní embolií průměrně 176,82 ng/ml (19 vyšetření).^{8–10} Troponin T u malé plicní embolie činí průměrně 16,73 ng/ml (51 vyšetření), z toho 16 pacientů přesáhlo hraniční hodnotu laboratoře (norma pro vysoce

senzitivní troponin T méně než 14 ng/ml). U pacientů s pozitivním troponinem T a klinicky malou plicní embolizací bylo rozhodnuto, že mají pozitivní troponin T z jiných příčin (ischemická choroba srdeční, renální insuficience, hypertrofie levé komory, fibrilace síní, levostranné srdeční selhání).

N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) (Elecsys Cobas assay) jako marker distenze kardiomyocytů, a tedy i kardiálního přetížení byl stanoven u 43 (21,08 %) pacientů, s průměrnou hodnotou všech 1 927,2 pg/ml.¹¹ Průměrná hodnota u masivní plicní embolie byla 4 385,4 pg/ml (9 vyšetření), u submasivní plicní embolie 1 623,6 pg/ml (19 vyšetření), u malé plicní embolizace 836,9 pg/ml (15 vyšetření). Zvýšené hodnoty u skupiny s nízkým rizikem byly považovány za chronické hodnoty dané preexistujícím srdečním selháním, hypertenzí, hypertrofií levé komory, věkem, fibrilací síní nebo ischemickou chorobou srdeční.

Echokardiografické vyšetření bylo provedeno u 180 (88,24 %) pacientů.¹² Průměrná prodleva od příjmu do provedení ultrazvukového vyšetření byla 26 h 43 min, medián prodlevy byl 15 h 00 min. Echokardiografie byla provedena jedním ze dvou zkušených sonografistů na přístroji Philips HD 11 nebo na jednotce intenzivní péče Toshiba PW 6000. Pro studii byly vybrány parametry dilatace pravé komory v apikální projekci nad 21 mm/m²,¹³ hodnocení systolického pohybu trikuspidálního anulu (TAPSE), odhad krevního tlaku v plicnici (odhad tlaku v pravé síni a vrcholové gradientu trikuspidální regurgitace, akcelerační čas ve

výtokovém traktu pravé komory)¹⁴ a výsledky jsou shrnuty v tabulce 5. Trombus v pravé síni či komoře či plicnici byl nalezen v 7 (3,89 %) případech.

CTA vyšetření (přístroj Toshiba Aquilion CX 64, bez EKG gatingu) bylo provedeno u 166 (81,86 %) pacientů. Jeden pacient byl odeslán z jiné nemocnice s již diagnostikovanou PE na CTA. Jen 22 z 39 (56,41 %) pacientů s masivní PE podstoupilo CTA angiografii. O něco více pak ve skupině se submasivní PE – 30 z 44 (68,18 %). Nejčastěji pak bylo CTA provedeno ve skupině s malou plicní embolií – 114 ze 120 (95,0 %). U 17 pacientů s masivní PE bylo CTA vynecháno a u 12 z nich byla diagnostikována pomocí echokardiografie, duplexního ultrazvuku žil dolních končetin a stanovení D-dimeru. U čtyř pacientů byla stanovena diagnóza ještě na lůžku *post mortem* ultrazvukem žil a srdce po neúspěšné resuscitaci.

Prodleva do CTA byla průměrně 5 h 23 min od příjmu, medián ovšem byl 23 min. Celkem 52 z 167 (31,14 %) pacientů mělo CTA provedenu před přijetím na oddělení v ambulantním režimu. Echokardiografii mělo ambulantně (před příjmem) jen 6 z 180 (3,33 %).

Hodnotili jsme parametry – reflux kontrastní látky do vena cava inferior (1 cm pod bránici), D-tvar levé komory a průměr arteria pulmonalis 1 cm proximálně od bifurkace a výsledky jsou shrnuty v tabulce 6.^{15,16} Důležitým parametrem je poměr rozměru pravé a levé komory v bazálním segmentu, kdy v prostém neanatomickém axiálním řezu je hraniční 1,0 a výsledky jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 5 – Souhrn echokardiografických nálezů

Echokardiografie	TAPSE průměr		TRGp průměr		PASP průměr		ACT podíl		DPK podíl	
	mm	N	mm Hg	N	mm Hg	N	%	N	%	N
Malá	23,55	84	38,09	35	45	35	18,18	77	9,35	107
Submasivní	18,38	32	40,44	27	46,46	27	78,13	32	61,54	39
Masivní	16,09	17	52,63	19	65,5	19	100	18	78,79	33

ACT – akcelerační čas ve výtokovém traktu pravé komory; DPK – dilatace pravé komory z apikální projekce nad 21 mm/m²; PASP – systolický tlak v plicnici; TAPSE – systolický pohyb trikuspidálního anulu; TRGp – vrcholový gradient trikuspidální regurgitace.

Tabulka 6 – CTA známky plicní hypertenze

CT vyšetření	Reflux kontrastu	D-tvar	Oploštění septa	Rozměr PA, index na BSA	Počet vyšetření
	%	%	%	mm/m ²	N
Malá PE	43,86	3,51	40,35	14,47	114
Submasivní PE	76,67	20	70	16,43	30
Masivní PE	68,18	31,82	50	15,53	22
Vše	53,61	10,24	47,59	14,97	166

Tabulka 7 – Poměr pravé a levé komory na axiálním CTA

CT poměr PK/LK	Průměr	95% CI	SD	N vyšetření
Malá PE	0,89	0,86–0,92	0,19	114
Submasivní PE	1,27	1,15–1,39	0,34	30
Masivní PE	1,33	1,25–1,41	0,2	22
Vše	1,01	0,97–1,05	0,29	166

CT poměr PK/LK – poměr rozměru pravé a levé komory v bazálním segmentu; SD – směrodatná odchylka.

Oploštění septa komor na CTA v axiálním řezu bylo zaznamenáno, pokud přímka z apexu ke crux cordis neprocházela levou komorou. D-tvar levé komory byl zaznamenán, pokud přímka z hrotu srdce ke crux cordis neprocházela ani komorovým septem. Lze soudit, že pokud pacient nemá D tvar levé komory na CTA, pak s dobrou negativní prediktivní hodnotou nemá masivní ani submasivní PE, ale není to citlivý parametr.

Lokalizace trombů na CTA vyšetření neměla souvislost se závažností onemocnění. Tromby byly nalezeny v kmenové lokalizaci – 40 (23,95 %), lobárních větvích – 63 (37,73 %), segmentálních větvích – 43 (25,75 %), subsegmentálních větvích – 1 (0,60 %).

Duplexní sonografie dolních končetin byla provedena 164 (80,39 %) pacientům. Trombóza dolních končetin byla nalezena u 120 ze 164 (73,17 %) pacientů, z toho proximální (v rozsahu do kolenní štěrbiny) u 107 ze 120 (89,17 %), vysoce rizikové a mobilní tromby u 16 ze 120 (13,33 %). Všechna vyšetření byla provedena 1 zkušeným sonografistou na přístroji Phillips HD 11 nebo na jednotce intenzivní péče přístrojem Toshiba PW 6000.

Klinický průběh a léčba

Masivní (v novém názvosloví vysoce riziková) PE byla diagnostikována u 39 z 204 (19,12 %) pacientů, submasivní (v novém názvosloví středně riziková) PE u 44 (21,57 %) pacientů, malá (v novém názvosloví níže riziková) u 121 (59,31 %) pacientů.

Trombolyzováno bylo celkem 18 (8,82 %) pacientů. Z 39 pacientů s masivní plicní embolií jich bylo trombolyzováno 17 (43,56 %). Jeden pacient byl trombolyzován pro objemný trombus v pravé síni, ačkoliv měl jen klinicky malou plicní embolizaci.^{17–19}

Komplikace trombolýzy: Po kardiopulmonální resuscitaci (KPR) s podáním trombolýzy měl jeden pacient subkapsulární hematom jater a jeden pacient měl hemothorax, přičemž obě komplikace se vyhojily bez nutnosti intervence.

Úvodní léčba kontinuální infuzí UFH byla využita u 10 (4,90 %) pacientů. Účelem bylo vyčkat účinku a případně podat trombolýzu. Nejvíce pacientů bylo léčeno již od úvodu LMWH – 173 (84,80 %). Skupina neléčených jsou 4 (1,96 %) pacienti, kteří byli neúspěšně resuscitováni před podáním trombolýzy.

Zemřelo 12 (5,88 %) pacientů, avšak jen 8 úmrtí bylo hodnoceno jako úmrtí ze základní diagnózy masivní PE.

Čtyři pacienti zemřeli při neúspěšné KPR před podáním trombolýzy.

Dva zemřeli při KPR i při podané trombolýze.

Dva pacienti s masivní PE, primárně léčení LMWH pro terminální onkologické onemocnění.

Byli identifikováni čtyři zemřelí, u kterých byla příčina smrti jiná než plicní embolie: dva pacienti zemřeli pod obrazem základní příčiny terminální onkologické onemocnění s malou plicní embolií, jeden případ byl uzavřen jako závažný respirační infekce u pacienta se závažným stupněm demence, jeden jako terminální srdeční selhání u těžce polymorbidního pacienta.

Etiologie plicní embolie byla hodnocena z dat a vyšetření dostupných za hospitalizace na interním oddělení a zjištění po propuštění nebyla vzata v potaz. Většina pří-

hod byla označena jako idiopatická plicní embolie u 143 (70,1 %) pacientů, sekundární při současné známé či nově diagnostikované malignitě byla shledána u 33 (16,18 %) pacientů. Trauma, operace či imobilizace do jednoho měsíce v předchorobí byla identifikována u 24 (11,78 %) pacientů. Dva pacienti měli již známou trombofiliu – jeden lidský heterozygot a jeden lidský heterozygot s protrombinovou heterozygotní mutací. Dva pacienti s těžkou demencí byli dlouhodobě ležící.

U většiny pacientů byla hodnocena jako akutní PE – 184 (90,20 %), jako subakutní u 17 (8,33 %), jako chronická PE u jednoho pacienta (0,49 %).

Délka pobytu pacientů na interním oddělení byla průměrně 7,82 dne. U pacientů s masivní PE 8,46 dne, u pacientů se submasivní PE 10,45 dne, u pacientů s malou PE 6,64 dne.

Závěr

Tento soubor pacientů dle našeho názoru reprezentuje dobře populaci pacientů s PE. Incidence ve spádové oblasti Nemocnice Písek dosahuje 62/100 000 obyvatel/rok (spádová oblast přibližně 65 000 obyvatel). Muži i ženy jsou zastoupeni stejně. Průměrný věk je 66,6 roku. Pacienti mladší 40 let tvoří 10,78 % naší populace. Naš soubor byl hodnocen na základě doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti z roku 2008 s mírně odlišnými kritérii stratifikace od novějších guidelines z roku 2014, založených na studii PEITHO. Pacienti jsme do rizikových tříd nezařazovali, pokud jsme nebyli přesvědčeni, že změny byly způsobeny PE (například NT-proBNP, troponin T nebo dilatace pravé komory).

Klinicky se u většiny pacientů onemocnění prezentuje jako dušnost a bolesti na hrudi. Hemoptýza je dosti vzácná.

V našem souboru je větší podíl pacientů s méně závažným průběhem, a tedy i mortalita je nízká – 5,88 %, dokonce ještě méně (3,92 %), pokud nebyla plicní embolie označena jako příčina úmrtí. Nízké mortality jsme dosáhli i při nízkém podílu podaných trombolýz – 8,82 %.

EKG známky plicní embolizace zcela chyběly u 55,4 % pacientů. Navíc u 23,53 % byla srdeční frekvence pod 75/min, ale v každodenní praxi se stále mnoho kliniků spoléhá na tachykardii jako důležitý marker.

Vyšetření D-dimeru je jedním ze základních vyšetření sloužících k vyloučení plicní embolizace. V Nemocnici Písek je od roku 2009 v užívání analyzační set 3. generace LIA (line-immunoassay). Pod hodnotu 500 mg/l se dostalo 9 (4,84 %) pacientů, což je výrobcem doporučená hraniční hodnota pro tromboembolickou nemoc (TEN) či PE. Naše hematologické pracoviště stanovilo hraniční hodnotu pozitivitu 200 mg/l a pod tuto hodnotu se dostali dva pacienti – 1,07 %. Negativní vyšetření D-dimerů je tedy poměrně spolehlivý marker. Je ovšem dobré zajímat se, jaký typ testu a s jakou senzitivitou se užívá v jednotlivých zdravotnických zařízeních. Vyšetření troponinu T nemělo v našem souboru pacientů větší význam pro predikci rizika hospitalizačního úmrtí, jednak poměrně málo pacientů zemřelo a navíc neměli vyšetření provedeno všichni pacienti. NT-proBNP taktéž mělo odebráno jen menší množství pacientů a i přes trend k vyšším hodnotám u pacientů se submasivní či masivní embolií nelze pro nedostatek dat spolehlivě vypočítat riziko.

CTA vyšetření je nyní dostupné 24 hodin denně ve většině nemocničních zařízení poskytujících akutní péči

a jedná se o nejrychlejší a spolehlivou metodu k diagnostice PE. I přes četné proběhlé studie není jednoznačný konsensus o užití CTA při gradingu PE, a proto nebyl náš záměr zkoumat skóre obstrukce plicních tepen. Jediný parametr, který skutečně poměrně spolehlivě odráží závažnost plicní embolie, je poměr rozměrů pravé a levé komory na axiálním snímku CT (PK/LK). Tento jednoduchý parametr dovede při dobré kvalitě zobrazení odečíst i klinik (tedy nikoliv radiolog), například lékař interního oddělení. Podařilo se nám prokázat, že lze spolehlivě diferencovat skupiny na malou a závažnější (tedy submasivní a masivní) PE, ale nelze dále stratifikovat závažnost mezi submasivní a masivní PE na základě CTA. Podobně i přítomnost D-tvaru levé komory je známkou přetížení pravé komory, nicméně vyskytuje se jen u 31,8 % pacientů s masivní PE.

Echokardiografie je užitečný nástroj k diagnostice v emergentní situaci při diferenciální diagnostice, a také umožňuje v jedné době zjistit přítomnost trombózy dolních končetin. V našem souboru byla trombóza dolních končetin zjištěna u 73,17 % pacientů, a ukazuje tedy, že duplexní sonografie je velmi účinný nástroj v diagnostice plicní embolie, kdy kombinace laboratorních, klinických a ultrazvukových vyšetření srdce a cév je schopna zastoupit CTA či perfuzní vyšetření v době, kdy není dostupné. Nevýhodou je, že sonografista či kardiolog je mimo běžnou pracovní dobu v zařízení okresního typu nedostupný. Dále z echokardiografických nálezů vyplývá překvapivě vysoký průměr gradientu na trikuspidální chlopní u malé plicní embolie, což vysvětlujeme tak, že u větší části pacientů s opravdu normálním tlakem v plicnici byla trikuspidální regurgitace velmi malá, a gradient tudíž neměřitelný. Přičemž je nutno zdůraznit, že vliv na tlak v plicnici má celá řada onemocnění plic a levého srdce.

Příspěvky

MUDr. Miroslav Kodým – uspořádání studie, shromáždění dat, analýza, rukopis.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů. Studie nebyla registrována, nejde o intervenční studii.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Schváleno místní etickou komisí. V prezentacích nejsou užitá žádná osobní data pacientů.

Informovaný souhlas

Souhlas pacientů nebyl vyžadován.

Poděkování

Ladislav Gergely – konzultace k echokardiografii, Markéta Kodýmová – kontrola rukopisu, kontrola gramatiky, kontrola překladu.

Literatura

- Cushman M, Tsai AW, White RH, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19–25.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France, *Thromb Haemost* 2000;83:657–660.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
- Sweet III PH, Armstrong T, Chen J, et al. Fatal pulmonary embolism update: 10 years of autopsy experience at an academic medical center. *JRSM Short Rep* 2013;4(9):2042533313489824
- Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Resp J* 2005;25:843–848.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711–1716.
- Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
- Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124 :2716–2724.
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. An evaluation of Ddimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:812–821.
- Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:974–982.
- Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7:391–398.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
- Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al., The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R103.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Ann Intern Med* 2005;165:1777–1781.
- Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657–1663.
- Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2013;11:1823–1832.
- Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82:966–970.
- Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465–470.
- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e245–e435.