

Embolie pulmonaire de gravité intermédiaire : thrombolyse ou non ?

Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. Thrombolysis, Yes or No?

G. Meyer · O. Sanchez · B. Planquette

Reçu le 30 janvier 2015 ; accepté le 30 janvier 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé La létalité de l'embolie pulmonaire (EP) compliquée d'état de choc varie de 25 à plus de 50 %. Dans cette circonstance, le traitement fibrinolytique réduit vraisemblablement la mortalité, ce qui semble justifier son emploi, malgré l'augmentation du risque hémorragique. En l'absence d'état de choc franc, la létalité de l'EP est beaucoup plus faible sous simple traitement anticoagulant et ne semble pas justifier l'emploi de thérapeutiques plus agressives. Des études suggèrent toutefois l'existence d'un groupe de malades à risque intermédiaire défini par une dysfonction ventriculaire droite objectivée par l'échocardiographie ou le scanner et par l'élévation de la troponine ou des peptides natriurétiques. Si la fibrinolyse diminue significativement les décompensations hémodynamiques et la mortalité liée à l'EP chez de tels malades, son emploi s'accompagne d'une augmentation sensible des complications hémorragiques graves et ne diminue pas la mortalité globale. Son emploi ne se conçoit donc que chez des malades dont l'état hémodynamique se décompense sous traitement anticoagulant et peut-être chez quelques malades jeunes sans facteur de risque hémorragique.

Mots clés Embolie pulmonaire · Fibrinolyse · Traitement fibrinolytique

Abstract Pulmonary embolism with choc carries a 25–50% mortality rate. Although no large randomized clinical trial is available, some insights of a meta-analysis suggest that thrombolysis decreases the mortality rate in these patients. In patients without clinical evidence of hemodynamic impairment, the mortality rate is much lower and does not justify

more aggressive therapy, other than anticoagulants. Recent data, however, suggest that among clinically stable patients, patients with right ventricular dysfunction on echocardiography and abnormal values of cardiac biomarkers have a higher risk of mortality. Thrombolytic therapy reduces the rate of hemodynamic failure and death due to pulmonary embolism, but increases the major bleeding rate and does not reduce overall mortality in patients with these so-called intermediate-risk pulmonary embolisms. In these patients, the use of systemic thrombolysis should be postponed until the occurrence of hemodynamic failure, or restricted to a small group of young patients with a low bleeding risk.

Keywords Pulmonary embolism · Thrombolytic therapy

Introduction

La létalité hospitalière de l'embolie pulmonaire (EP) dépend essentiellement de l'existence de comorbidités et de la tolérance hémodynamique clinique [1,2]. De l'ordre de 25 à 35 % en présence d'un état de choc [1,2], elle est inférieure à 5 % en l'absence d'altération hémodynamique clinique et de comorbidité majeure [3]. Les EP qui entraînent une dysfonction ou une ischémie ventriculaire droite objectivée par l'échocardiographie, l'élévation des peptides natriurétiques ou l'élévation de la troponine, sans retentissement hémodynamique clinique, ont un pronostic intermédiaire. Il est ainsi suggéré de distinguer les EP graves compliquées de choc, les EP non graves cliniquement bien tolérées et les formes de gravité intermédiaire bien tolérées cliniquement, mais responsables d'une dysfonction ou d'une ischémie ventriculaire droite [4].

L'anticoagulation reste, en dehors de ses exceptionnelles contre-indications, le traitement de première intention de l'EP. Il est remarquablement efficace et très bien toléré. S'il existe un consensus relativement large pour réaliser une fibrinolyse chez les patients présentant une EP grave, la question de la fibrinolyse des formes de gravité intermédiaire a

G. Meyer (✉) · O. Sanchez · B. Planquette
Inserm UMR S970, service de pneumologie,
CIC 1418, hôpital européen Georges-Pompidou,
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,
université Paris-Descartes, Sorbonne–Paris-Cité,
20, rue Leblanc, F-75015 Paris, France
e-mail : guy.meyer@egp.aphp.fr

longtemps été incertaine. Des résultats récents indiquent que la fibrinolyse réduit le risque de décompensation hémodynamique et de mortalité liée à l'EP mais est également associée à une augmentation significative des hémorragies graves, si bien que son utilisation doit être mûrement réfléchiée chez de tels malades.

Pronostic et classification de l'embolie pulmonaire en l'absence d'état de choc

Mortalité et complications liées à l'EP en l'absence d'état de choc

La mortalité précoce des malades stables sur le plan hémodynamique, mesurée à l'issue de l'hospitalisation ou à 30 jours, a été estimée à 2,6, 2,8 et 4,2 % dans les cohortes les plus récentes [5–7]. Le taux des complications majeures liées à l'EP, qui comportent habituellement la survenue d'un état de choc secondaire, la nécessité de ventilation mécanique ou de massage cardiaque, les récurrences emboliques et les décès par EP a été estimé à 7,4, 4,7 et 4,1 % dans ces mêmes études [5–7]. Dans les essais thérapeutiques récents qui portent sur ce type de malades, la mortalité est de l'ordre de 2,4 % à six mois [3]. Les malades ne présentant pas d'état de choc sont donc considérés comme des malades à faible risque [4].

Comment sont définies les embolies pulmonaires de gravité intermédiaire ?

Une littérature récente et particulièrement abondante a permis de distinguer un sous-groupe de gravité intermédiaire au sein des patients à faible risque [4]. La troponine, le *brain natriuretic peptide* (BNP), le NT pro-BNP, la dysfonction ventriculaire droite sur l'échographie cardiaque, la dilatation ventriculaire droite sur le scanner et le caractère proximal de l'obstruction vasculaire ont tous été associés à une augmentation de la mortalité chez les patients stables sur le plan hémodynamique. Parallèlement, des critères cliniques rassemblés dans un score, le Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) récemment simplifié, ont également été associés à un risque de décès plus élevé [8,9]. Dans les cohortes les plus récentes, la dilatation ventriculaire droite et des valeurs anormales des biomarqueurs prédisent les complications liées à l'EP indépendamment des variables cliniques. Chez ces patients, le taux de complications associant décès, choc secondaire et récurrence embolique varie de 10,8 à 22,2 % [5–7]. Plusieurs études mettent également en évidence une synergie des biomarqueurs et des données morphologiques pour la prédiction des complications de l'EP [5,6]. Pour tenir compte de ces données, les recommandations récentes de la Société européenne de cardiologie défi-

nissent les patients à risque intermédiaire par un PESI simplifié supérieur ou égal à 1. Parmi ceux-ci, les malades qui ont soit des biomarqueurs élevés, soit une dilatation ventriculaire sont à risque intermédiaire faible, et ceux qui ont des biomarqueurs élevés et une dilatation ventriculaire droite sont à risque intermédiaire fort [4] (Fig. 1).

Effets du traitement fibrinolytique sur l'hémodynamique et l'obstruction vasculaire pulmonaire

Le traitement fibrinolytique désobstrue l'artère pulmonaire plus rapidement que l'héparine. L'obstruction vasculaire pulmonaire diminue significativement après deux heures de traitement par l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rtPA), alors qu'aucune modification n'est observée sous héparine [10]. La différence de désobstruction en faveur du rtPA persiste 24 heures après le début du traitement [11]. En revanche, sept jours après le début du traitement, aucune différence n'est plus retrouvée [10]. La désobstruction vasculaire se traduit par une baisse des résistances artérielles pulmonaires, mesurable dès la première heure de traitement fibrinolytique, alors qu'aucune amélioration hémodynamique n'est observée après 24 heures de traitement par l'héparine [10]. L'index cardiaque augmente significativement après deux heures de traitement par rtPA, alors qu'il n'augmente pas sous héparine.

Effet du traitement fibrinolytique sur la mortalité et les récurrences thromboemboliques

État de l'art avant 2014

Essais contrôlés

Jusqu'à la publication des essais les plus récents, dont l'étude PEITHO, 11 essais avaient comparé l'héparine à son association au traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'EP [10–20] (Tableau 1). Quatre essais ont inclus des malades en état de choc, toujours minoritaires, et des malades cliniquement stables [12,14,18,20], six essais n'ont inclus que des patients cliniquement stables [10,11,13,15,17,19]. La seule étude ayant inclus exclusivement des malades en état de choc n'a porté que sur huit patients [16]. Le traitement à l'étude est variable ; il s'agit de la streptokinase quatre fois, de l'urokinase deux fois et du rtPA cinq fois. L'effectif étudié n'atteint que 748 patients : 254 ont été inclus dans les cinq essais comprenant des malades choqués et 494 dans les six essais qui n'ont inclus que des malades stables.

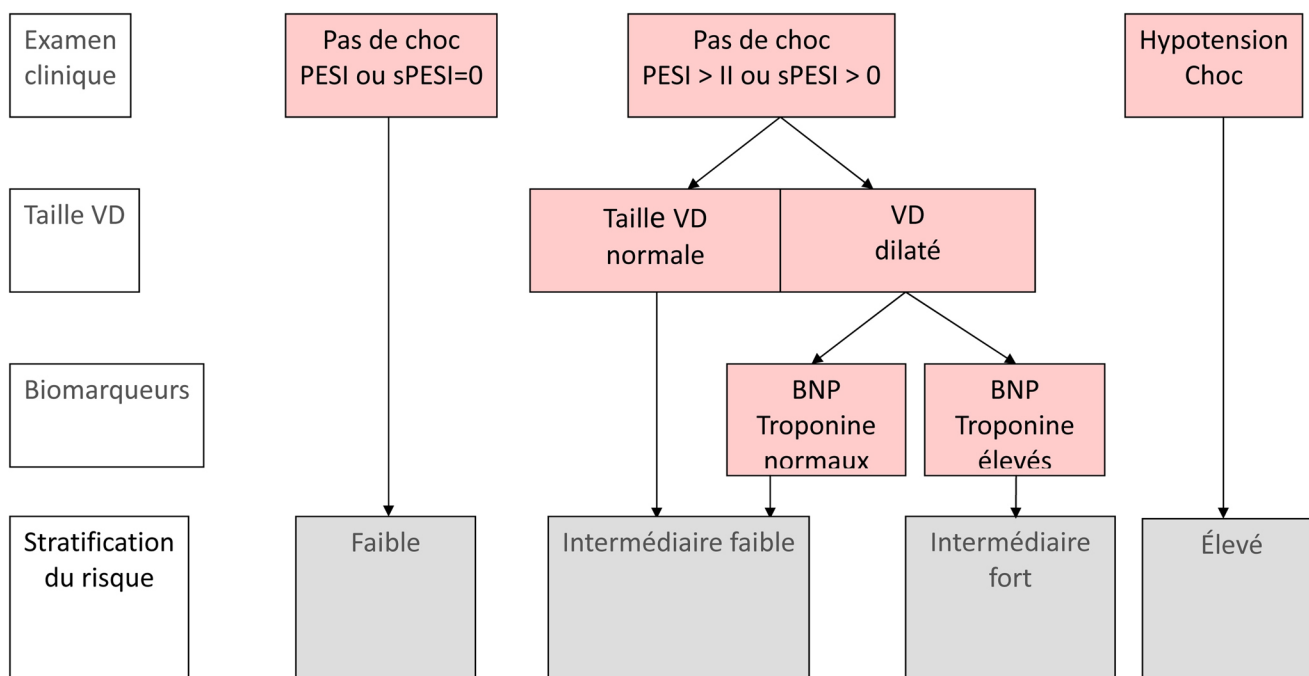


Fig. 1 Classification de l'embolie pulmonaire selon les critères de la Société européenne de cardiologie [4]

Tableau 1 Description des essais randomisés comparant héparine et son association au traitement fibrinolytique dans l'embolie pulmonaire

Essai [référence]	n	Type de malades	Fibrinolytique
UPET 1973 [12]	160	Stables et choqués (n = 11)	Urokinase
Tibbutt 1974 [20]	30	Stables et choqués (n = 14)	Streptokinase
Ly 1978 [18]	25	Stables et choqués (n = 2)	Streptokinase
Dotter 1979 [14]	31	Stables et choqués (n = 2)	Streptokinase
Marini 1988 [19]	30	Stables	Urokinase
PIOPED 1990 [13]	13	Stables	rtPA
Levine 1990 [15]	58	Stables	rtPA
Dalla-Volta 1992 [10]	36	Stables	rtPA
Goldhaber 1993 [11]	101	Stables (36 % de gravité intermédiaire)	rtPA
Jerjes-Sanchez 1995 [16]	8	Choqués (n = 8)	Streptokinase
Konstantinides 2002 [17]	256	Stables (30 % de gravité intermédiaire)	rtPA
Becattini 2009 [29]	58	Stables (gravité intermédiaire)	Ténecteplase
Kline 2014 [25]	83	Stables (gravité intermédiaire)	Ténecteplase
Sharifi 2013 [26]	121	Stables (gravité intermédiaire)	rtPA
Meyer 2014 [24]	1006	Stables (gravité intermédiaire)	Ténecteplase

rtPA : activateur tissulaire du plasminogène recombinant.

Ces 11 essais ont été inclus dans la méta-analyse de Wan et al. [21]. Aucune différence de mortalité n'est observée entre les deux groupes de malades ; le traitement fibrinolytique est associé à un odds ratio (OR) de 0,70 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : [0,37–1,30]). De même, le traitement

fibrinolytique ne réduit pas significativement les récives thromboemboliques (OR : 0,67 ; IC 95 % : [0,33–1,37]) [21]. Les taux de saignement grave varient de 0 à plus de 20 % dans les groupes traités par héparine avec une moyenne pondérée de 12,5 % et de 0 à 30 % dans les groupes traités

par fibrinolyse avec une moyenne pondérée de 20 % ; cette différence n'est pas significative (OR : 1,42 ; IC 95 % : [0,81–1,46]) [21].

Parmi les six essais qui n'ont inclus que des malades cliniquement stables, certains malades semblent répondre aux critères de gravité intermédiaire, mais une majorité était atteinte d'EP à faible risque sans dilatation des cavités droites. L'échocardiographie n'était pas systématiquement réalisée, si bien que les caractéristiques des malades demeurent finalement assez peu précises. Quand les résultats de ces six études sont analysés séparément, la mortalité ne diffère pas significativement entre les malades ayant reçu une fibrinolyse et ceux du groupe témoin (OR : 1,16 ; IC 95 % : [0,44–3,05]). Aucune différence n'est notée à propos des hémorragies majeures (OR : 0,67 ; IC 95 % : [0,24–1,86]). Le taux d'hémorragies graves est inférieur à 5 % dans les deux groupes, mais la définition employée dans le plus grand de ces essais est particulièrement restrictive [17,21]. Ces résultats ne permettent, ni d'exclure, ni d'affirmer, que les avantages hémodynamiques du traitement fibrinolytique se traduisent par un bénéfice clinique.

Autres éléments

Des arguments indirects sont venus entretenir l'espoir d'un effet bénéfique de la fibrinolyse dans l'EP de gravité intermédiaire, malgré les résultats négatifs des études contrôlées.

L'analyse rétrospective des malades porteurs d'une dysfonction cardiaque droite inclus dans un des six essais suggère que la fibrinolyse pourrait s'avérer bénéfique dans ce sous-groupe [11]. Trente-six malades (18 dans chaque groupe) avaient une hypokinésie ventriculaire droite sur l'échocardiographie initiale. Aucune récurrence embolique et aucun décès n'étaient observés chez les 18 malades ayant reçu une fibrinolyse, alors que cinq récurrences emboliques, dont deux mortelles sont survenues parmi les 18 malades traités par l'héparine.

Dans le registre MAPETT, la mortalité de malades cliniquement stables qui avaient une dilatation des cavités droites était deux fois moins élevée après fibrinolyse initiale (4,7 %) que sous héparine (11,1 %) [22]. Cette étude étant purement observationnelle, les groupes n'étaient pas appariés, les malades qui n'avaient pas reçu de fibrinolyse étaient plus âgés et avaient plus fréquemment une ou plusieurs comorbidités associées à l'EP. En analyse multivariée, la fibrinolyse était toutefois le seul facteur de bon pronostic [22]. D'autres cohortes suggèrent en revanche que la fibrinolyse pourrait être associée à une augmentation de la mortalité chez les malades cliniquement stables, mais là encore, de nombreux défauts méthodologiques limitent la portée de ces résultats [23].

Apports des études récentes

L'essai PEITHO est un essai randomisé, réalisé en double insu, portant sur 1 006 malades atteints d'EP compliquée d'une franche dilatation des cavités droites et d'une élévation de la troponine, qui reçoivent soit de l'héparine et un placebo, soit de l'héparine et de la ténecteplase [24]. Le critère de jugement principal est la mortalité ou la survenue d'un état de choc durant les sept premiers jours suivant l'inclusion dans l'essai. L'âge médian de la population est de 70 ans, bien plus élevé que celui des études précédentes. Cet essai montre pour la première fois que les effets hémodynamiques de la fibrinolyse ont une traduction clinique ; le traitement fibrinolytique est en effet associé à une réduction significative du critère de jugement combiné qui survient chez 5,6 % des patients du groupe contrôle et chez 2,6 % des patients du groupe fibrinolyse (OR : 0,44 ; IC 95 % : [0,23–0,87] ; $p = 0,02$). Cette différence se fait principalement sur la survenue d'une décompensation hémodynamique, plus rare dans le groupe expérimental. En revanche, la fibrinolyse est associée à une augmentation significative des hémorragies graves, observées chez 11,5 % des malades du groupe ténecteplase et chez 2,4 % des patients du groupe témoin. La fibrinolyse est également associée à une augmentation significative du risque d'hémorragie intracrânienne ou d'infarctus cérébral (2,4 % dans le groupe fibrinolyse contre 0,2 % dans le groupe placebo, $p = 0,003$), et la mortalité globale à sept jours ne diffère pas significativement entre les groupes (1,2 % dans le groupe fibrinolyse contre 1,8 % dans le groupe placebo, $p = 0,42$). Neuf sur les dix hémorragies intracrâniennes du groupe fibrinolyse sont survenues chez des patients âgés de plus de 70 ans, et le rapport risque/bénéfice apparaît plus favorable chez les patients de moins de 75 ans dans une analyse de sous-groupe définie a priori [24].

Deux autres essais, de taille plus réduite (Tableau 1), apportent peu d'éléments supplémentaires. Dans le premier, 83 malades atteints d'EP de gravité intermédiaire ont été randomisés pour recevoir de la ténecteplase ou un placebo associé à une héparine de bas poids moléculaire dans les deux groupes. À trois mois, une réduction significative des complications liées à l'EP est observée dans le groupe du traitement thrombolytique [25]. Un décès et deux états de choc sont observés dans le groupe placebo et une hémorragie intracrânienne dans le groupe fibrinolyse [25]. Le deuxième essai a inclus 121 patients atteints d'EP de gravité intermédiaire, qui reçoivent ou non une faible dose de rtPA (< 50 mg) associée à un traitement par héparine ou héparine de bas poids moléculaire. Dans cet essai, le critère composite de jugement, qui associe récurrence d'EP et hypertension pulmonaire résiduelle à 28 mois, est observé chez 16 % des patients ayant reçu une fibrinolyse et chez 63 % des patients du groupe témoin, une différence significative, qui porte

essentiellement sur l'hypertension pulmonaire résiduelle [26]. Aucun saignement majeur n'est survenu.

La méta-analyse la plus récente

Une méta-analyse récente a analysé l'ensemble des 15 études dans lesquelles un total de 2 057 patients a été inclus [27]. Cette analyse a individualisé pour la première fois les études qui ont inclus exclusivement des patients atteints d'EP de gravité intermédiaire. Dans ce sous-groupe, la fibrinolyse est associée à une réduction non significative de la mortalité (OR : 0,42 ; IC 95 % : [0,17–1,03]), à une réduction significative des décès liés à l'EP (OR : 0,17 ; IC 95 % : [0,05–0,67]) et à une réduction non significative des récurrences emboliques (OR : 0,25 ; IC 95 % : [0,06–1,03]). En revanche, le risque d'hémorragie majeure (OR : 2,91 ; IC 95 % : [1,95–4,36]) et d'hémorragie fatale ou intracrânienne (OR : 3,18 ; IC 95 % : [1,25–8,11]) sont significativement augmentés dans le groupe fibrinolyté [27].

Conclusion

Compte tenu de ces résultats, la Société européenne de cardiologie recommande de ne pas administrer de fibrinolytique aux malades atteints d'EP à faible risque. Chez les malades atteints d'EP à risque intermédiaire fort, une admission en unité de soins continue est recommandée et la fibrinolyse envisagée en cas de signes de défaillance hémodynamique [4]. Il est clair que chez les patients âgés de plus de 70 ans ou chez ceux qui ont des facteurs de risque hémorragique [28], cette recommandation doit être appliquée à la lettre. Chez les malades plus jeunes sans facteur de risque hémorragique, un traitement à faible dose paraît pouvoir raisonnablement être envisagé, même en l'absence d'état de choc franc quand existent de francs signes de dysfonction cardiaque droite. Cette suggestion ne repose toutefois que sur des arguments indirects et de petites études ; elle demande à être mieux argumentée par des essais de plus grande ampleur.

Liens d'intérêts : Guy Meyer : essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude : Daiichi Sankyo ; Bayer ; Sanofi Aventis ; Leo Pharma.

Interventions ponctuelles : activités de conseil non rémunérées : Bayer, Leo Pharma, BMS-Pfizer. Conférences : invitations en qualité d'intervenant non rémunéré : Leo Pharma ; Sanofi Aventis ; Boehringer-Ingelheim, Bayer. Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) : Leo Pharma ; Boehringer-Ingelheim ; Bayer ; Daiichi Sankyo.

Subventions à la recherche versées à mon établissement hospitalier : Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer.

Olivier Sanchez : essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude : Daiichi Sankyo ; Bayer ; Sanofi Aventis ; Leo Pharma ; Portorola Pharmaceuticals ; Actelion. Conférences : invitations en qualité d'intervenant : Actelion ; Bayer ; Boehringer-Ingelheim. Conférences : invitations en qualité d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par une entreprise) : Bayer ; GSK ; Chiesi ; Actelion. Subventions à la recherche versées à mon établissement hospitalier : Bayer, Daiichi Sankyo, Portorola Pharmaceuticals.

Benjamin Planquette : néant.

Références

- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353:1386–9
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al (1997) Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30:1165–71
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al (2012) Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366:1287–97
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al (2014) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35:3033–69
- Jimenez D, Kopecna D, Tapson V, et al (2014) Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 189:718–26
- Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al (2010) Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 181:168–73
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al (2014) Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 43:1669–77
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al (2005) Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1041–6
- Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al (2010) Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170:1383–9
- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al (1992) 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* 20:520–6
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al (1993) Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 341:507–11
- 1973) The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 47:III–III08
- 1990) Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 97:528–33

14. Dotter CTSA, Rösch J, Poter JM (1979) Streptokinase and heparin in the treatment of pulmonary embolism: a randomized comparison. *Vascular Surgery* 13:42–52
15. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al (1990) A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 98:1473–9
16. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al (1995) Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 2:227–9
17. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al (2002) Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 347:1143–50
18. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R (1978) A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 203:465–70
19. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, et al (1988) Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 54:162–73
20. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al (1974) Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1:343–7
21. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW (2004) Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 110:744–9
22. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al (1997) Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 96:882–8
23. Riera-Mestre A, Jimenez D, Muriel A, et al (2012) Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 10:751–9
24. Meyer GVE, Danays T, Agnelli G, et al (2014) Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 370:1402–11
25. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al (2014) Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 12:459–68
26. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al (2013) Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 111:273–7
27. Marti C, John G, Konstantinides S, et al (2015) Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* (pii: ehu218. [Epub ahead of print])
28. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al (2012) Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e419S–e94S
29. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al (2010) Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 125:e82–e6. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.017. Epub 2009 Oct 14