



A PULMONÁLIS EMBÓLIA DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE AZ ÚJ GUIDELINE ALAPJÁN

Ugocsai Katalin

Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza

II. Tüdőosztály

2016.01.29.

A 2014-ES VERZIÓ ÚJ ASPEKTUSAI

- Újonnan meghatározott predisponáló tényezők
- Klinikai predikciós score egyszerűsítése
- Életkorhoz igazított D-Dimer
- Sub-szegmentális PE
- Klinikailag nem várt PE
- Riziko becslés közepes rizikójú PE esetén
- Kezdeti KVA terápia
- NOAC terápia
- Közepes rizikójú betegek reperfúziós kezelése
- Korai exmisszio és otthoni terápia
- CTPH diagnózis és kezelés
- PE terhességben és daganatokban

Az adott kezelési opcióra vonatkozó bizonyítékok szintje és az ajánlás erőssége súlyozott és előre meghatározott skála szerint kerül besorolásra

Az ajánlások klasszifikációja

I. osztály

Bizonyított es/vagy általánoson elfogadott, hogy a szoban forgo kezelesi eljárás alkalmazása előnyös, hasznos es hatékony

II. Osztály

*Egymasnak ellentmondo bizonyitekok es/vagy megoszlo velemenyek a szoban forgo kezeles vagy eljárás hasznával/hatekonysagával
Kapcsolatban*

II. a osztály

A rendelkezésre allo bizonyitek/szakertői allasfoglalas a hatekonysag/hasznosság mellett szol

II. b osztály

Kevesbe meggyőző erejű bizonyitek/szakertői velemený szol a hatekonysag/hasznosság mellett

III. osztály

Bizonyitek vagy általános egyetertes abban, hogy a szoban forgo kezelesi eljárás nem hasznos/hatekony, es alkalmazása bizonyos esetekben veszelyes lehe

Az evidenciák típusai

A-típusu evidencia

Az adatok több randomizált klinikai vizsgálatból*
vagy a metaanalízisből származnak

B-típusu evidencia

Az adatok egy randomizált klinikai vizsgálatból,
vagy nagy, nem randomizált vizsgálatokból*
Származnak

C-típusu evidencia

szakértői konszenzus alapján, es/vagy kis betegszámú,
retrospektív vizsgálatokból, vagy
regiszterek adatainak kiértékeléséből született
Allasfoglalas

*Vagy nagy meretű megbízhatósági vagy végpontvizsgálat(ok)bol
diagnosztikus vizsgálatok vagy diagnosztikus stratégiák összehasonlítása
eseten

VTE– 3. leggyakoribb kardiovaszkuláris halálok

100-200/100.000 lakos/év

A PE epidemiológiát nehéz meghatározni, lehet tünetmentes, de lehet az első tünet a hirtelen halál

EU hat országának adatai

454.4 millió teljes populáció – 317.000 PE halál (2004.)

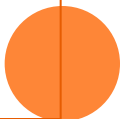
34% - hirtelen halál,

59% nem diagnosztizált PE

7% diagnosztizált PE

Incidencia – nő az életkorral, mind az idiopátiás, mind a szekunder TE-ban

Az 50 év alattiakhoz képest a 80 év felettieknél 8x nagyobb a gyakoriság



Predisponáló tényezők -1

Strong risk factors (odds ratio >10)

Fracture of lower limb

Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous 3 months)

Hip or knee replacement

Major trauma

Myocardial infarction (within previous 3 months)

Previous venous thromboembolism

Spinal cord injury

Moderate risk factors (odds ratio 2–9)

Arthroscopic knee surgery

Auto-Immune diseases

Blood transfusion

Central venous lines

Chemotherapy

Congestive heart or respiratory failure

Erythropoiesis-stimulating agents

Hormone replacement therapy (depends on formulation)

In vitro fertilization

Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection and HIV)

Inflammatory bowel disease

Cancer (highest risk in metastatic disease)

Oral contraceptive therapy

Paralytic stroke

Postpartum period

Superficial vein thrombosis

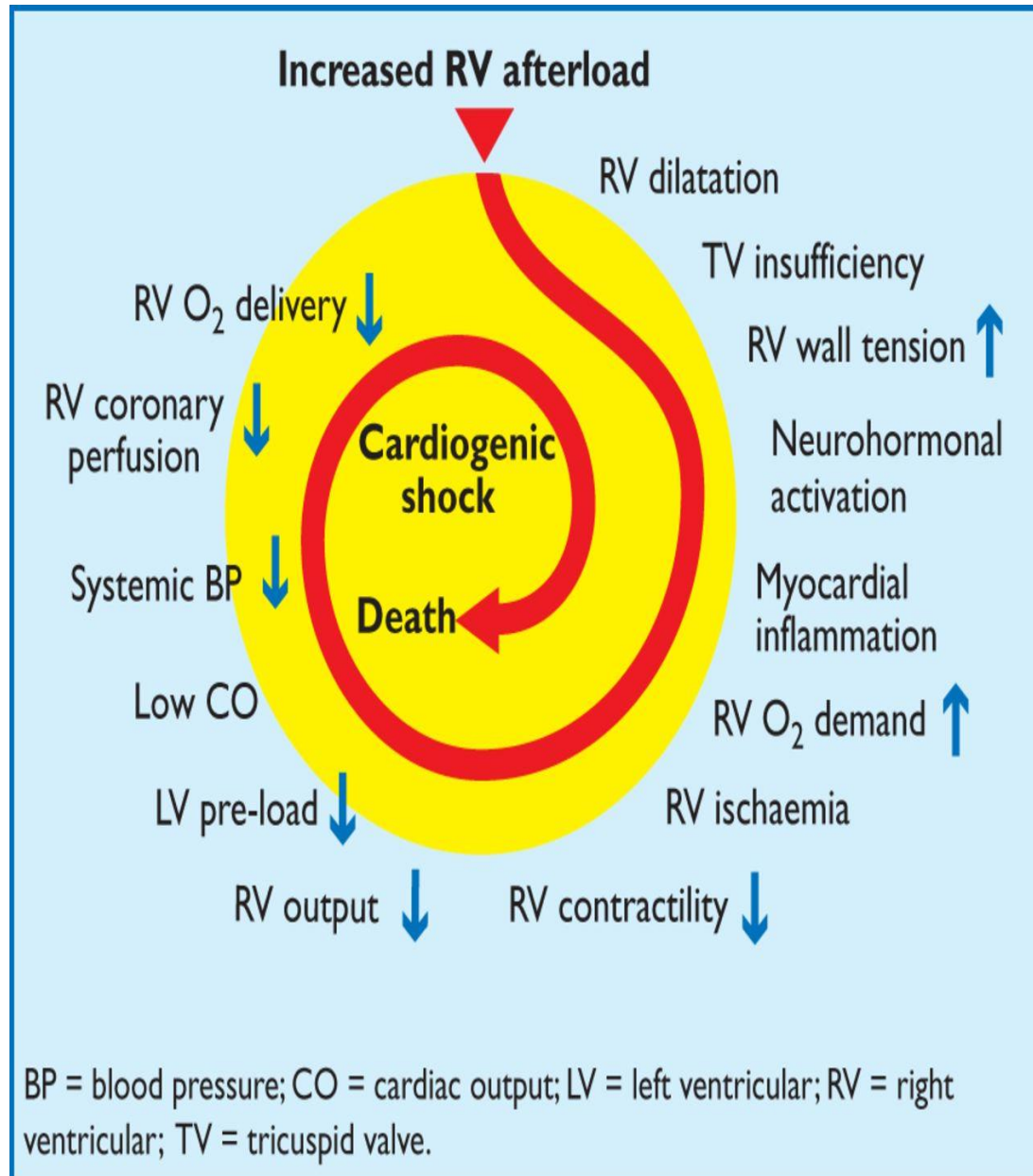
Thrombophilia

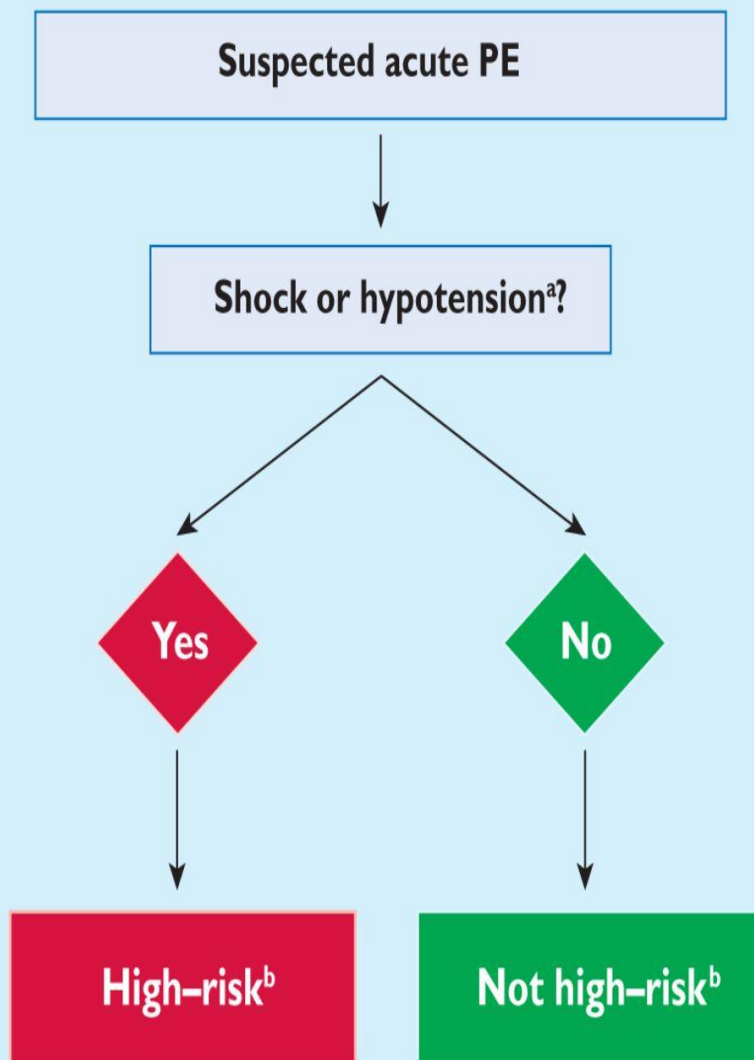
Predisponáló tényezők -2

Predisponáló tényezők -3

Weak risk factors (odds ratio <2)
Bed rest >3 days
Diabetes mellitus
Hypertension
Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel)
Increasing age
Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)
Obesity
Pregnancy
Varicose veins

PATOFIZIOLÓGIA





PE = pulmonary embolism.

^aDefined as systolic blood pressure <90 mm Hg, or a systolic pressure drop by ≥40 mm Hg, for >15 minutes, if not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis.

^bBased on the estimated PE-related in-hospital or 30-day mortality.

**Initial risk stratification
of acute PE.**

**PE súlyosságának
klinikai klasszifikációja**

**PE súlyosságát a korai
halálozás kockázata
határozza meg**



PE DIAGNÓZIS

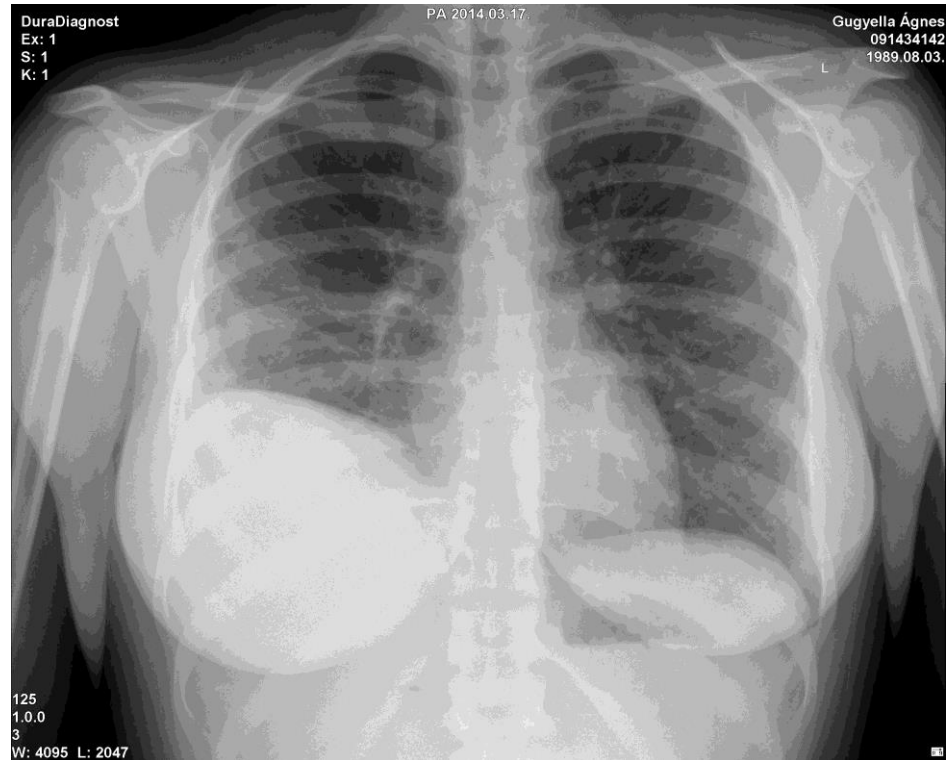
- **A PE diagnózis megerősítve** – azt jelenti, hogy a PE fennállásának valószínűsége eléri azt a szintet, hogy kezelés szükséges
- **A PE diagnózis kizárva** – a kezelés elmaradásának kockázata elfogadhatóan alacsony

Clinical characteristics of patients with suspected PE in the emergency department

Feature	PE confirmed (n = 1880)	PE not confirmed (n = 528)
Dyspnoea	50%	51%
Pleuritic chest pain	39%	28%
Cough	23%	23%
Substernal chest pain	15%	17%
Fever	10%	10%
Haemoptysis	8%	4%
Syncope	6%	6%
Unilateral leg pain	6%	5%
Signs of DVT (unilateral extremity swelling)	24%	18%

PE DIAGNÓZIS – MELLKAS RÖNTGEN

- Lineáris atelektázia
- Pleurális effúzió
- Féloldali magas rekesz
- Beszűrődés
- Tág PA
- Tág RA vagy RV
- Nem specifikus



PE DIAGNÓZIS - EKG

- ST depressio
- Sinus tachycardia
- **Negativ T** V_{2-3}
- SV arrhythmia
- S_I, Q_{III}, T_{III}
- **RBBB**
- P-pulmonale

- A jobb kamra terhelés elektrofiziológiai jelei

KLINIKAI VALÓSZÍNŰSÉG

- **Pre-test probability** - az egyéb vizsgálatokat megelőzően fokozott a PE fennállásának a valószínűsége
- **Post-test probability** - az egyéb vizsgálatokat követően fokozott a PE fennállásának a valószínűsége
- **Implicit klinikai döntés** – a diagnózis egyértelmű megállapítása, nincs standardizálva
- **Explicit predikciós módszerek** – klinikai döntést segítő módszerek (Wells score, Genfi score)

Clinical prediction rules for PE - 1

Items	Clinical decision rule points	
	Original version ⁸⁶	Simplified version ¹⁸⁷
Wells rule		
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate ≥ 100 b.p.m.	1.5	1
Surgery or immobilization within the past four weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3	1
Clinical probability		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥ 7	N/A
<i>Two-level score</i>		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥ 5	≥ 2

Clinical prediction rules for PE - 2

Revised Geneva score	Original version ¹⁹	Simplified version ¹⁰⁰
Previous PE or DVT	3	1
Heart rate 75–94 b.p.m. ≥95 b.p.m.	3 5	1 2
Surgery or fracture within the past month	2	1
Haemoptysis	2	1
Active cancer	2	1
Unilateral lower limb pain	3	1
Pain on lower limb deep venous palpation and unilateral oedema	4	1
Age >65 years	1	1
Clinical probability		
Three-level score		
Low	0–3	0–1
Intermediate	4–10	2–4
High	≥11	≥5
Two-level score		
PE unlikely	0–5	0–2
PE likely	≥6	≥3

Diagnostic yield of various D-dimer assays in excluding acute PE according to outcome studies

Study	D-dimer assay	Patients <i>n</i>	PE prevalence %	PE excluded by D-dimer and clinical probability ^a <i>n</i> (%)	Three-month thromboembolic risk % (95% CI)
Carrier, 2009 (meta-analysis) ¹¹⁷	Vidas Exclusion	5622	22	2246 (40)	0.1 (0.0–0.4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 ^{97,100}	SimpliRed	2056	12	797 (39)	0.0 (0.0–0.5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006 ^{99,129,130}	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0.4 (0.0–1.0)

**Negatív prediktív értéke nagy, pozitív prediktív értéke kicsi.
Szenzitivitás magas, (Elisából származtatott assay 96%) – alkalmas a kis és közepes valószínűségű csoportban a PE kizárására.**

ÉLETKORHOZ IGAZÍTOTT D-DIMER ÉRTÉK

- Életkor x 10 mg/L - 50 év felett
- Specifitás 34-46% nőtt
- Szenzitivitás 97%
- 766 betegből, akik 75 évnél idősebbek voltak 673 alacsony klinikai valószínűségű volt. A fenti módszerrel 43-ról 200-ra nőtt azok száma, akiknél a PE-t ki lehetett zárni fals negatív eredmény nélkül.

PE DIAGNÓZIS – CT ANGIOGRÁFIA

- MDCT – szegmentális szintig vizualizál
- PIOPED II – szenzitivitás 83% specificitás 96%
- A klinikai valószínűség befolyásolja a prediktív értékét
 - Wells – kis, közepes – negatív prediktív érték: 89%
 - - nagy valószínűség –negatív prediktív érték: 60%
 - - közepes, nagy – pozitív prediktív érték:92-96%
 - - kis valószínűség – pozitív prediktív érték :58%

Negatív MDCT megfelelő kritérium nem nagy valószínűségű PE kizárására

Negatív MDCT nagy valószínűségű PE-nál további vizsgálat?

PE DIAGNÓZIS – CT-ANGIOGRÁFIA

- MDCT – izolált szubszegmentális PE (1-5%)
 - CUS kell DVT kizárására
- Ha a kompressziós UH vizsgálat negatív – nem kell terápia
- SDCT negativitás esetén nem nagy klinikai valószínűségű csoportban kompressziós UH vizsgálat is kell a PE biztonságos kizárásához
- CT-n véletlenül felfedezett PE – lobáris vagy proximálisabb szinten - antikoagulálás

PE DIAGNOSZTIKA - SCINTIGRÁFIA

- Perfúzió-ventiláció egyensúly eltolódás
- PIOPED klasszifikáció: normál, kis, közepes (nem diagnosztikus), nagy valószínűség PE
- 2 vagy több szegmentális defektus – magasabb pozitív prediktív érték
- Normál scintigráfia - PE-t kizárja
- Nem diagnosztikus – kis valószínűségű csoport -kizárja
- Nagy valószínűségű scan – bizonyító PE-ra, de kis klinikai valószínűségnél további vizsgálatok kellenek
- Negatív mrtg esetén perfúziós scintigráfia elég

PE DIAGNÓZIS - ANGIOGRÁFIA

- 1-2 mm-es thrombus is észlelhető DSA-val
- Subsegmentális eltérés – interobserver variability
- Mortalitás – 0.5%
- Nem fatalis nagy komplikációk - 1%
- Kis komplikációk - 5%
- Vérzés veszélye fokozott trombolízis során, ha a diagnózis felállításához angiográfia történt
- Angiográfia során hemodinamikai paraméterek mérése is szükséges
- Non-invazív diagnosztika nem egyértelmű, angiográfiát végzünk.

PE DIAGNÓZIS - ECHOKARDIOGRÁFIA

- Negatív prediktív érték 40-50%
- Jobb kamra dilatáció 25%-ban fordul elő PE-ban
- Hemodinamikailag stabil, normotenzív betegeken az echo NEM ajánlott diagnosztikus módszer
- Hemodinamikailag instabil betegnél – JK túlterhelés, dilatáció hiánya nem támogatja a PE-t, feltárhat egyéb okokat – AMI, tamponád, akut billentyű diszfunkció
- Hemodinamikailag instabil betegnél – JK túlterhelés, dilatáció - támogatja a PE-t
- Jobb kamrai trombus igazolása

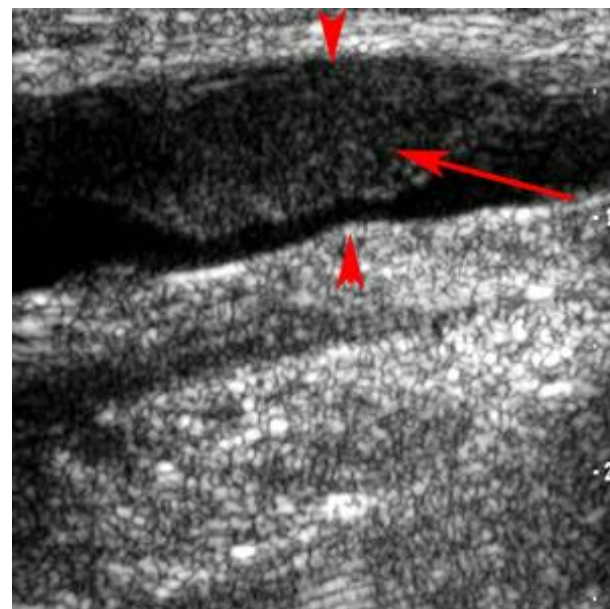
PE diagnózis – kompressziós vénás UH

Szenzitivitás 90%, Specificitás 95%

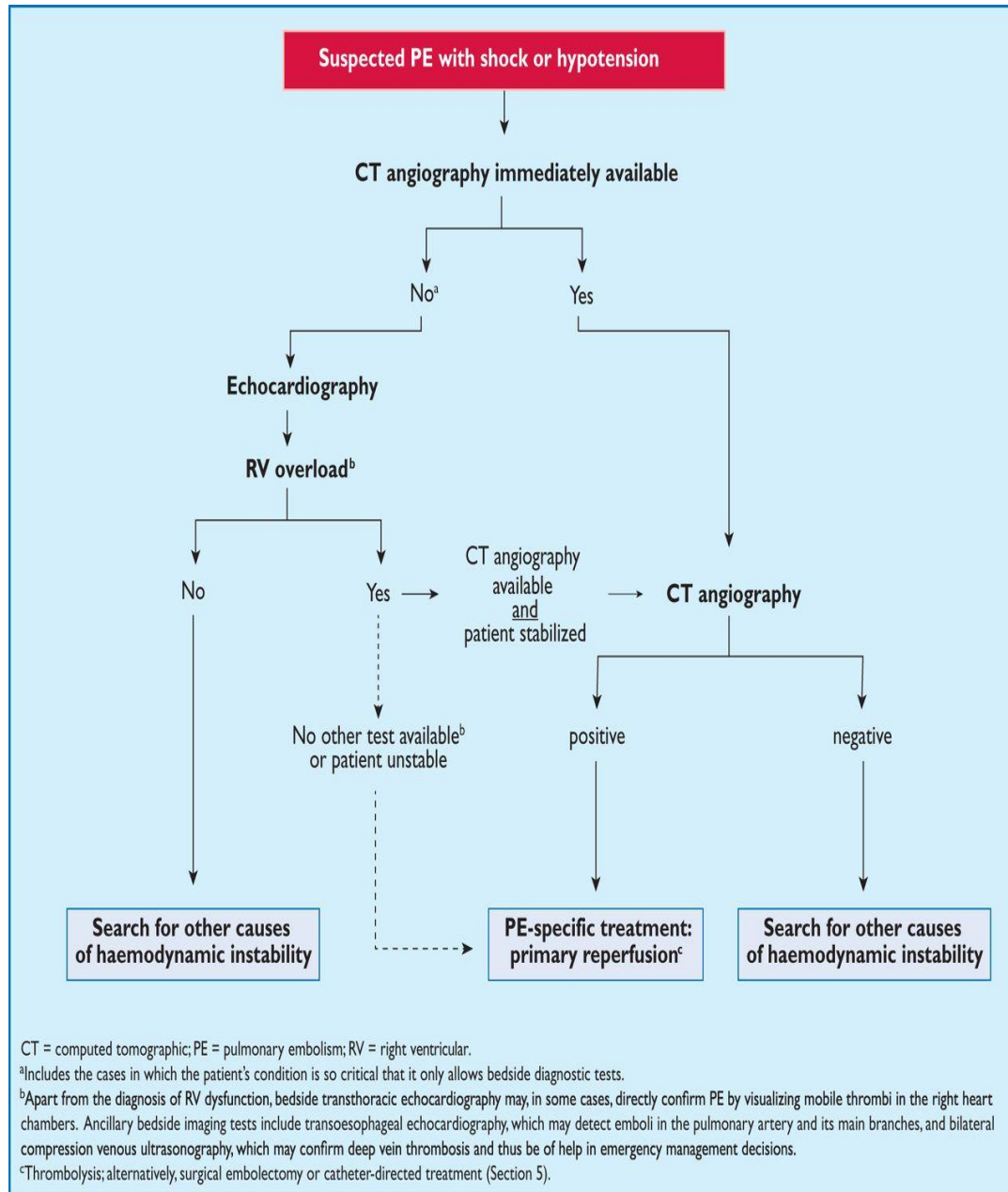
MVT validált diagnosztikus kritériuma a vena teljes komprimálhatóságának hiánya

CT venográfia helyett – nincs sugárterhelés

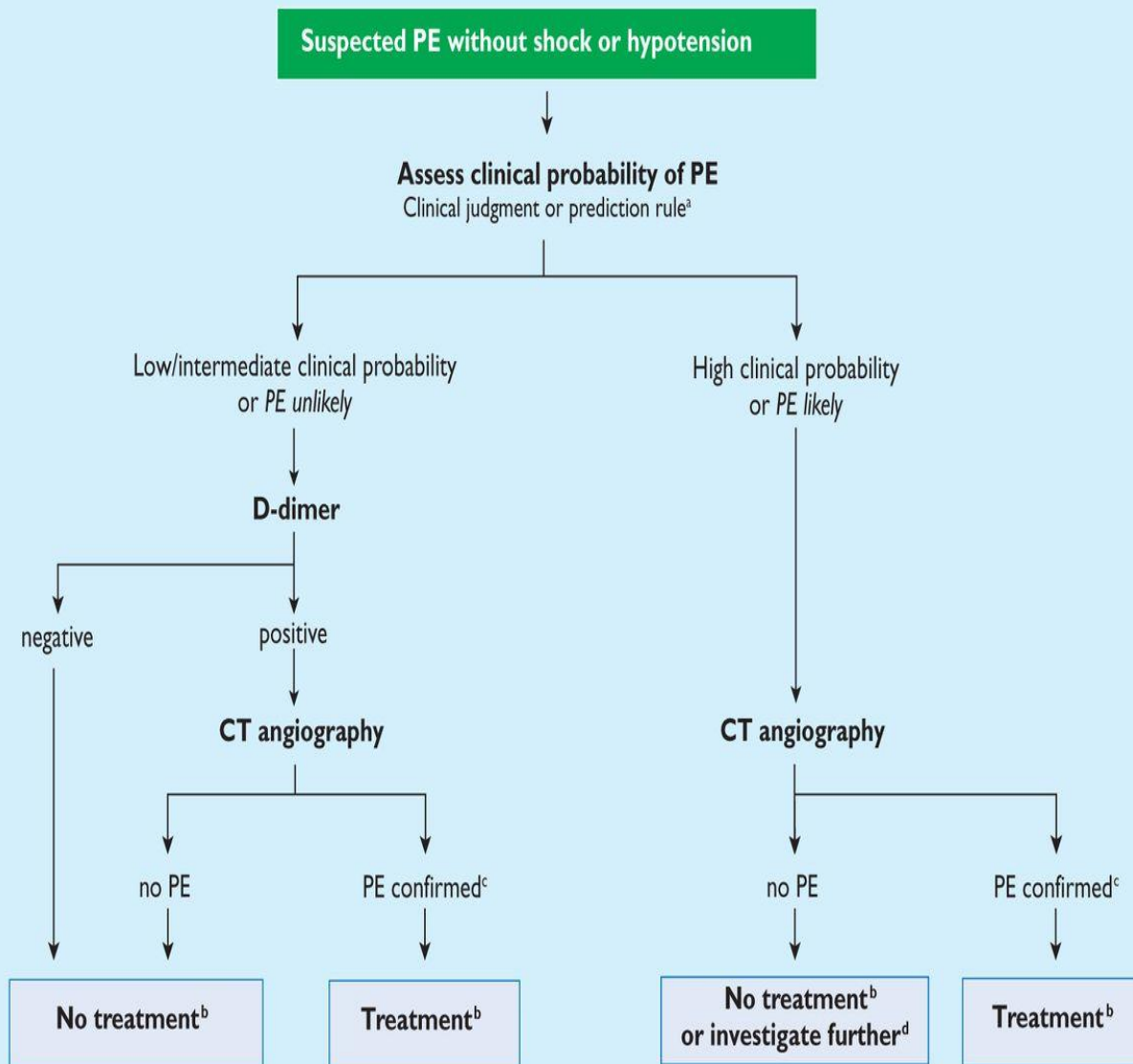
Proximális MVT pozitív lelet – antikoagulálás !



Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk PE, i.e. presenting with shock or hypotension.



Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected not high-risk pulmonary embolism.



CT = computed tomographic; PE = pulmonary embolism.

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

^bTreatment refers to anticoagulation treatment for PE.

^cCT angiogram is considered to be diagnostic of PE if it shows PE at the segmental or more proximal level.

^dIn case of a negative CT angiogram in patients with high clinical probability, further investigation may be considered before withholding PE-specific treatment.

Validated diagnostic criteria (based on non-invasive tests) for diagnosing PE in patients without shock or hypotension according to clinical probability

Diagnostic criterion	Clinical probability of PE				
	Low	Intermediate	High	PE unlikely	PE likely
Exclusion of PE					
D-dimer					
Negative result, highly sensitive assay	+	+	-	+	-
Negative result, moderately sensitive assay	+	±	-	+	-
Chest CT angiography					
Normal multidetector CT alone	+	+	±	+	±
V/Q scan					
Normal perfusion lung scan	+	+	+	+	+
Non-diagnostic lung scan ^a and negative proximal CUS	+	±	-	+	-
Confirmation of PE					
Chest CT angiogram showing at least segmental PE	+	+	+	+	+
High probability V/Q scan	+	+	+	+	+
CUS showing proximal DVT	+	+	+	+	+

PESI PE súlyossági index Prognózis mutató

Parameter	Original version ²¹⁴	Simplified version ²¹⁸
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)
Male sex	+10 points	–
Cancer	+30 points	1 point
Chronic heart failure	+10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+10 points	
Pulse rate ≥110 b.p.m.	+20 points	1 point
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per minute	+20 points	–
Temperature <36 °C	+20 points	–
Altered mental status	+60 points	–
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point
	Risk strata ^a	
	Class I: ≤65 points very low 30-day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%) Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	0 points = 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%) ≥1 point(s) = 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%)

Imaging and laboratory tests^a for prediction of early^b mortality in acute PE

Test or biomarker	Cut-off value	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	OR or HR (95% CI)	No. patients	Study design (reference)	Remarks
Echocardiography	Various criteria of RV dysfunction	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2.4 (1.3–4.3)	1249	Meta-analysis ²²⁶	RV dysfunction on echocardiography or CT was one of the inclusion criteria in two randomized trials investigating thrombolysis in normotensive patients with PE. ^{252, 253}
CT angiography	RV/LV ≥ 1.0	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1.5 (0.7–3.4)	383	Meta-analysis ²²⁶	
	RV/LV ≥ 0.9	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2.8 (0.9–8.2)	457	Prospective cohort ²²⁸	
BNP	75–100 pg/mL	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6.5 (2.0–21)	261	Meta-analysis ²³²	The optimal cut-off value for PE has not been defined.
NT-proBNP	600 pg/mL	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6.3 (2.2–18.3)	688	Prospective cohort ^{234c}	NT-proBNP <500 pg/mL was one of the inclusion criteria in a single-armed management trial investigating home treatment of PE. ²³⁷
Troponin I	Different assays/cut-off values ^c	NR	NR	NR	NR	4.0 (2.2–7.2)	1303	Meta-analysis ²³⁹	A positive cardiac troponin test was one of the inclusion criteria in a randomized trial investigating thrombolysis in normotensive patients with PE. ²⁵³
Troponin T	Different assays/cut-off values ^c	NR	NR	NR	NR	8.0 (3.8–16.7)	682	Meta-analysis ²³⁹	
	14 pg/mL ^d	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5.0 (1.7–14.4)	526	Prospective cohort ^{76c}	
H-FABP	6 ng/mL	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36.6 (4.3–304)	126	Prospective cohort ^{244c}	

Classification of patients with acute PE based on early mortality risk

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI ≥ 1 ^a	Signs of RV dysfunction on an imaging test ^b	Cardiac laboratory biomarkers ^c
High		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Intermediate	Intermediate-high	-	+	Both positive	
	Intermediate-low	-	+	Either one (or none) positive ^e	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative ^e	

HEMODINAMIKAI ÉS RESPIRATORIKUS TÁMOGATÁS

- Agresszív folyadékpótlás ronthatja a JK funkciót
- **500 mL Dextan:** alacsony szívindex és normál RR
- **Noradrenalin:** poz. inotrop - JK funkció javul, fokozza a coronária perfúziót perifériás vaszkuláris alfa-receptor-stimuláció és a szisztémás RR emelkedése révén
- **Dobutamin/Dopamin:** alacsony szívindex és normál RR esetén javul a szöveti oxigenizáció, nő a perctérfogat
- **Inhalációs nitrogénoxid** - hemodinamikai állapot javul
- **Levosimendan** – pulmonális vazodilatáció, JK kontraktilitás nő
- **Oxigén, mechanikus lélegeztetés** (belégzés végi nyomás 30 vízcm alatt)

ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA

PARENTERÁLIS KEZELÉS

○ **AZONNAL**– HEPARIN (UFH – frakcionálatlan)

- *Recidiva kockázata kisebb, mint Kumarin kezdésnél*
- Trombusappozíció szűnik – trombus feloldódhat
- Véd a recidív embolusok ellen
- Trombocytá vazoaktív anyagok felszabadulás gátlása
- Súlyos vesekárosodásban adható, primer reperfüzio előtt
- Fokozott vérzésveszélyben- rövid félélet idő
- Extrém obezitás

○ **ADAGOLÁS**

- 80 E/kg iv. bolus
- 18 E/kg/ óra infúzióban (perfúzor)
- aPTI 1.5-2-szeres legyen (60-80 sec)
 - Szövődmény: vérzés, HIT, májlézió, hyperkalémia



ANTIKOAGULÁNS TERÁPIA

PARENTERÁLIS KEZELÉS

○ ELSŐ LÉPÉS – HEPARIN (LMWH)

- Clexane (enoxaparin)
- Fraxiparine (nadroparin)
- Fragmin (deltaparin)

LABORATÓRIUMI MONITOROZÁST NEM IGÉNYEL

Ritkán okoz trombopéniát (HIT) – vérkép kontrol
kevesebb nagy vérzéses szövődmény,

INDIKÁCIÓ – tartósan

daganatok

terhesség: antiXa-aktivitás monitorozás

obesitás

FONDAPARINUX – szelektív Xa faktor gátló, sc.

Nem okoz trombopéniát (HIT)

veseelégtelenségben kontraindikált



LMWH ELŐNYEI

	LMWH	UFH	rizikó csökkenés
Recidiva 1-15 nap	0,8%	3,2%	76%
Trombus méret csökk.	63%	52%	p<0.0001
Nagy vérzés (tinzaparin)	3%	6,7%	66%
Mortalitás	3,2%	5,9%	49%
Daganatokban	12,1%	26%	67%*
Fatális tüdőembólia	0,4%	0,7%	41%

***A mortalitás a tumoros betegeknél csökkent legjobban**

ORÁLIS ANTIKOAGULÁNS KEZELÉS

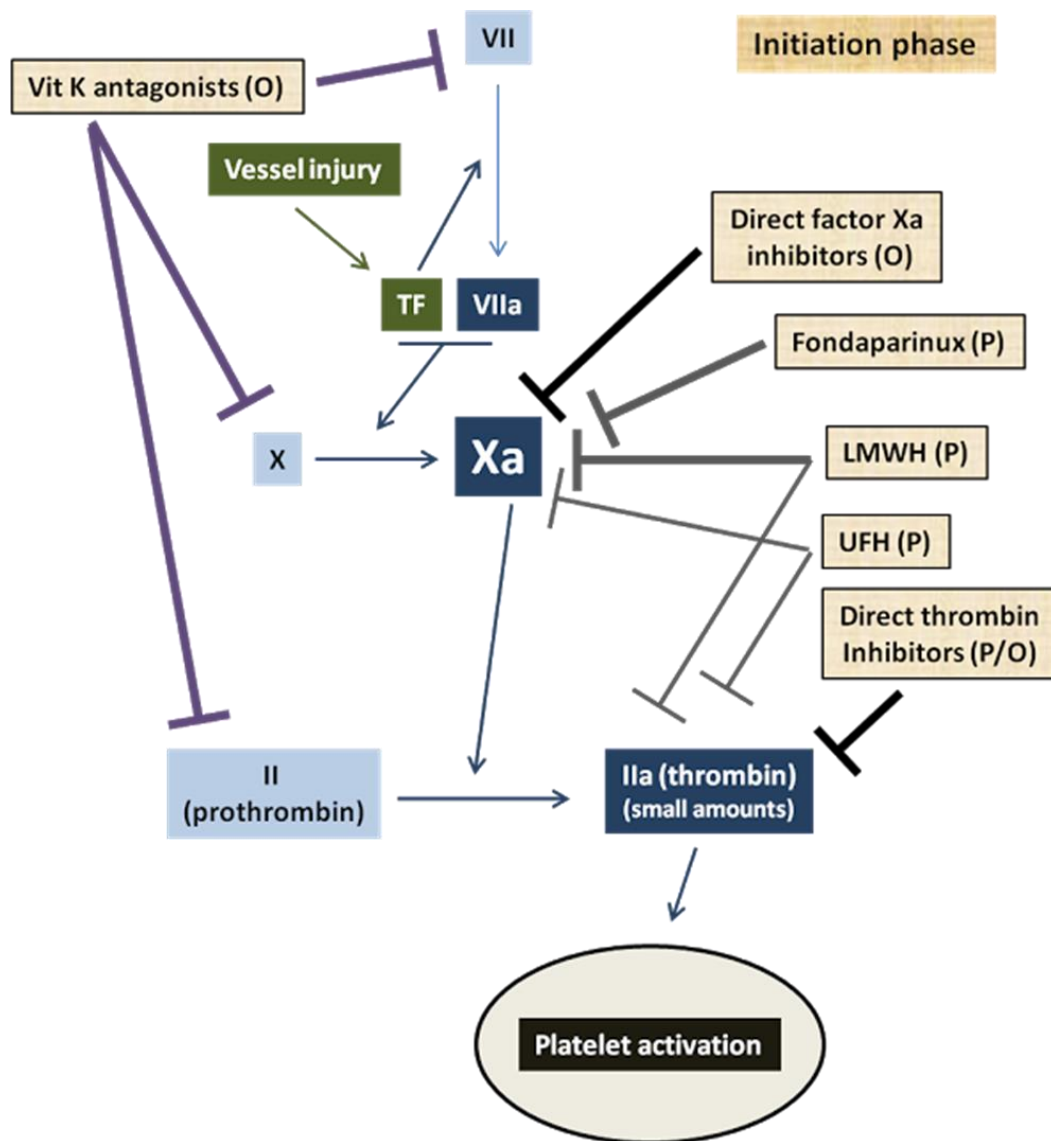
K VITAMIN ANTAGONISTÁK

○ **SYNCUMAR, WARFARIN**

- **Parenterális készítménnyel együtt kezdeni kell**
- **Hatás elérésig 3-4 nap, INR ellenőrzés (cél: 2-3)**
- **Kölcsönhatások: káposzta, karfiol, brokkoli, paradicsom gyengítik a hatást**
- **Gyógyszerek: antibiotikumok, fájdalomcsillapítók, vízhajtók erősítik a hatást**
- **Mellékhatás: vérzés**
- **CTPH – élete végéig**
- **Gyakran van a beteg a terápiás tartományon kívül**
- **Antidotum: K vitamin, friss fagyasztott plazma**



ÚJ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK (NOAC)



RIVAROXABAN – XARELTO
APIXABAN - ELIQUIS

EDOXABAN

DABIGATRAN – PRADAXA

XIMELAGATRAN – nem!!
hepatotoxikus

Xa-es véralvadási faktor és a trombin direkt gátlásával fejtik ki hatásukat

AZ ÚJ ORÁLIS ANTIKOAGULÁNSOK ELŐNYEI

- ◆ Egyszerűbb adagolási sémák
- ◆ Nincs diétás megkorítás
- ◆ Kiszámítható antikoaguláció
- ◆ Nincs szükség rutin koagulációs monitorozásra
- ◆ Fix dózisban adagolható

Az étel- és gyógyszer interakciók kisebb arányú előfordulása

Kevesebb laborvizsgálat

Kisebb hatás a betegek mindennapi életére

Jobb compliance

Kisebb adminisztratív költségek

Jobb életminőség

Jobb hatékonyság és biztonságosság

Overview of phase III clinical trials with non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants (NOACs) for the acute-phase treatment and standard duration of anticoagulation after VTE

Drug	Trial	Design	Treatments and dosage	Duration	Patients	Efficacy outcome (results)	Safety outcome (results)
Dabigatran	RE-COVER ²⁹³	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2539 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.4% under dabigatran vs. 2.1% under warfarin	Major bleeding: 1.6% under dabigatran vs. 1.9% under warfarin
	RE-COVER II ²⁹⁴	Double-blind, double-dummy	Enoxaparin/dabigatran (150 mg b.i.d.) ^a vs. enoxaparin/warfarin	6 months	2589 patients with acute VTE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under dabigatran vs. 2.2% under warfarin	Major bleeding: 15 patients under dabigatran vs. 22 patients under warfarin
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	3449 patients with acute DVT	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 3.0% under warfarin	Major or CRNM bleeding 8.1% under rivaroxaban vs. 8.1% under warfarin
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Open-label	Rivaroxaban (15 mg b.i.d. for 3 weeks, then 20 mg o.d.) vs. enoxaparin/warfarin	3, 6, or 12 months	4832 patients with acute PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.1% under rivaroxaban vs. 1.8% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 10.3% under rivaroxaban vs. 11.4% under warfarin
Apixaban	AMPLIFY ²⁹⁷	Double-blind, double-dummy	Apixaban (10 mg b.i.d. for 7 days, then 5 mg b.i.d.) vs. enoxaparin/warfarin	6 months	5395 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 2.3% under apixaban vs. 2.7% under warfarin	Major bleeding: 0.6% under apixaban vs. 1.8% under warfarin
Edoxaban	Hokusai-VTE ²⁹⁸	Double-blind, double-dummy	LMWH/edoxaban (60 mg o.d.; 30 mg o.d. if creatinine clearance 30–50 ml/min or body weight <60 kg) vs. UFH or LMWH/warfarin	Variable, 3–12 months	8240 patients with acute DVT and/or PE	Recurrent VTE or fatal PE: 3.2% under edoxaban vs. 3.5% under warfarin	Major or CRNM bleeding: 8.5% under edoxaban vs. 10.3% under warfarin

Approved thrombolytic regimens for pulmonary embolism

Streptokinase	250 000 IU as a loading dose over 30 minutes, followed by 100 000 IU/h over 12–24 hours
	Accelerated regimen: 1.5 million IU over 2 hours
Urokinase	4400 IU/kg as a loading dose over 10 min, followed by 4400 IU/kg per hour over 12–24 hours
	Accelerated regimen: 3 million IU over 2 hours
rtPA	100 mg over 2 hours; or
	0.6 mg/kg over 15 minutes (maximum dose 50 mg)

IU = international units; rtPA = recombinant tissue plasminogen activator.

Absolute contraindications:^a

- Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time
- Ischaemic stroke in the preceding 6 months
- Central nervous system damage or neoplasms
- Recent major trauma/surgery/head injury in the preceding 3 weeks
- Gastrointestinal bleeding within the last month
- Known bleeding risk

Relative contraindications

- Transient ischaemic attack in the preceding 6 months
- Oral anticoagulant therapy
- Pregnancy, or within one week postpartum
- Non-compressible puncture site
- Traumatic resuscitation
- Refractory hypertension (systolic blood pressure > 180 mm Hg)
- Advanced liver disease
- Infective endocarditis
- Active peptic ulcer

^aAbsolute contraindications to thrombolysis might become relative in a patient with immediately life-threatening high-risk PE.

TROMBOLÍZIS

- UFH nem adható sztreptokinázzal vagy urokinázzal, de adható alteplázzal együtt
- 48 órán belül célszerű kezdeni a trombolízist
- A hemodinamikailag instabil magas kockázatú PE –nél csökkenti a mortalitást és a rekuráló VTE-t
- Elsőként választandó nagy kockázatú betegeknél kardiogén sokk és/vagy perzisztáló artériás hypotonia esetén, megfontolandó közepes-nagy kockázatú betegeknél

TROMBOLÍZIS

- PEITHO study: tenecteplase + heparin – placebo + heparin
JK diszfukcio + pozitív Troponin teszt
 - Hemodinamika összeomlás és mortalitás (7nap) szignifikánsan csökkent a tenecteplase karon
 - *Vérzéses szövődmények* - tenecteplase karon 2 %, placebo karon 0.2% a vérzéses stroke, a nagy nem intracraniális vérzés 6.3% vs. 1.5%

Csökkentett dózisú rekombináns szöveti plazminogén (rtPA)
biztonságosabb

Alternatív módszer a perkután katéteres embolektomia és fragmentáció kis dózissal

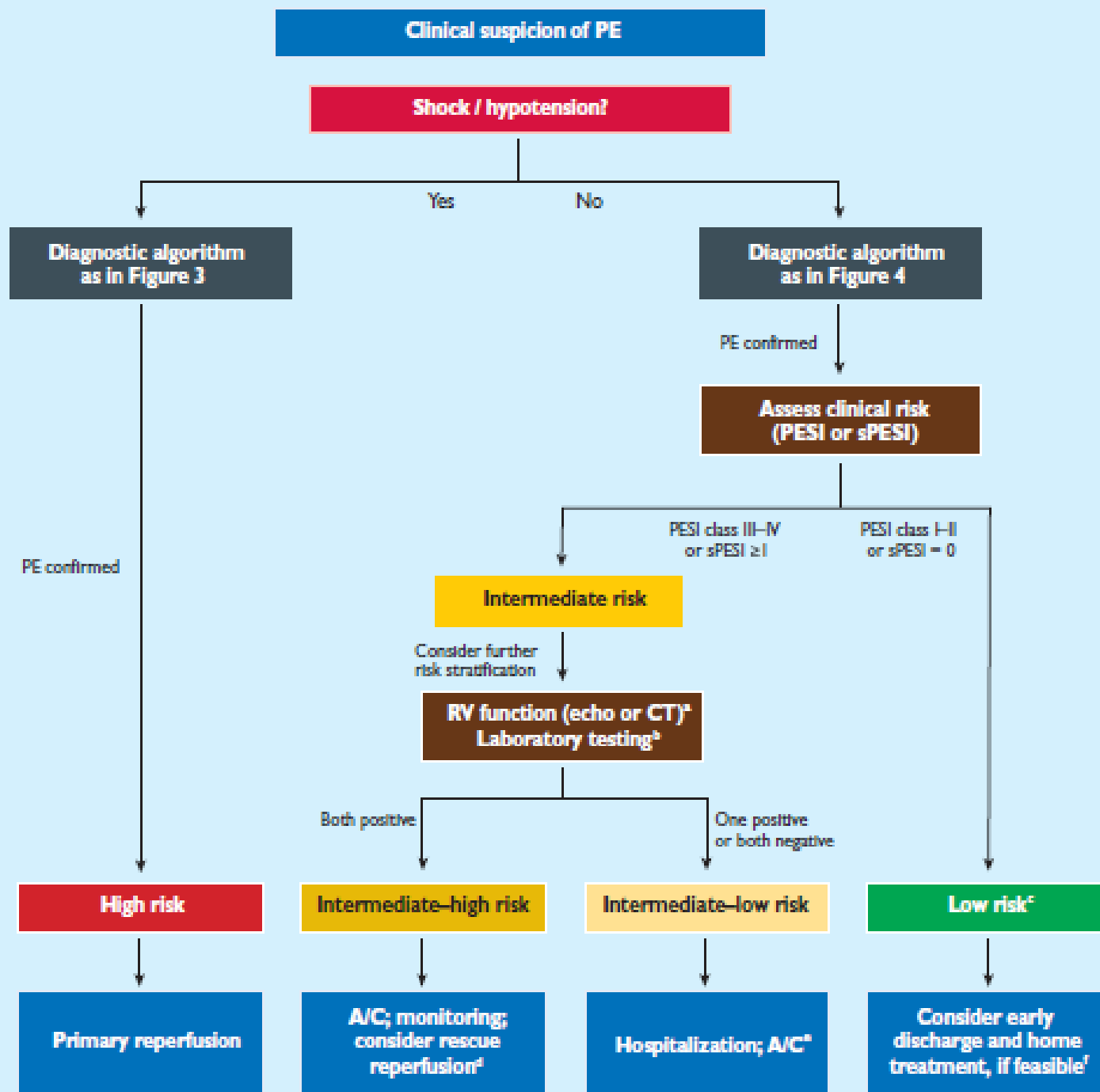
EGYÉB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

- Sebészi embolectomia - nagy kockázatú PE-ban ahol a trombolízis kontraindikált vagy sikertelen
- Perkután katéteres embolectomia és fragmentáció – műtét alternatívája
- Vénás filterek – antikoagulálás abszolút kontraindikációjakor vagy terápia melletti gyakori rekuráló VTE
- Pulmonális endarterektomia - CTPH

Design of recent multicentre trials on home treatment of acute PE

Author	Design	Inclusion criteria	Main exclusion criteria	Patients included	Treatment
Aujesky ²¹⁷	Open-label Randomized Non-inferiority 19 centres (ED) Discharge within 24 hours vs. inpatient therapy	Age ≥18 years Confirmed acute PE PESI Class I or II	BP <100 mm Hg Pain needing opioids Active bleeding or high risk Extreme obesity CrCl <30 ml/min HIT history Barriers to home treatment	344 (of 1557 screened)	Both arms: enoxaparin s.c. twice daily; overlap with VKA (starting 'early')
Otero ³⁴⁹	Open-label Randomized 9 centres Discharge after 3–5 days vs. inpatient therapy	Age ≥18 years Confirmed acute PE Low-risk by Uresandi clinical prediction rule ³⁵⁰	Haemodynamic instability Troponin T ≥0.1 ng/ml RV dysfunction (TTE) High bleeding risk Severe comorbidity O ₂ saturation <93% COPD, asthma Extreme obesity	132 (of 1016 screened)	Both arms: LMWH s.c. overlap with VKA (starting day 10)
Zondag ³⁴⁷	Prospective cohort 12 centres (ED) All treated as outpatients, discharge within 24 hours	Age ≥18 years Confirmed acute PE	Haemodynamic instability Active bleeding or high risk Oxygen requirement CrCl <30 mL/min Hepatic failure HIT history Barriers to home treatment	297 (of 581 screened)	Nadroparin s.c. once daily; overlap with VKA (starting day 1)
Agterof ²³⁷	Prospective cohort 5 centres (ED) Discharge within 24 hours	Age ≥18 years Confirmed acute PE NT-proBNP <500 pg/mL	Haemodynamic instability Active bleeding or high risk Severe comorbidity Pain with i.v. analgesia Oxygen requirement Creatinine >150 µmol/L Barriers to home treatment	152 (of 351 screened)	LMWH s.c. once daily; overlap with VKA (starting 'early')

Risk-adjusted management strategies in acute PE



VÉRZÉSI KOCKÁZATOT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

- Életkor > 75 év
- Megelőző gastrointesztinális vérzés
- Vérzéses vagy ischaemiás stroke
- Krónikus vese vagy májbetegség
- Rossz antikoagulációs kontrol
- Együttesen adott trombocita aggregáció kezelés
- Élethosszig tartó kezelés a második nem provokált DVT vagy PE után javasolt.
Trombofilia(lupus anticoagulans, protein C és S hiány, homozigóta Leiden mutáció) – tartós kezelést igényel

Clinical trials on extended treatment of venous thromboembolism

Study	Active ^a	Comparator	Design	Expected reduction	Treatment duration	No. Patients enrolled	VTE rate in control group	Risk reduction for recurrent VTE	Major or CRNM bleeding in active ^a group
RE-SONATE ³⁷⁰	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^c	Placebo	Superiority	70%	6 months	1343	5.6%	92%	5.3%
RE-MEDY ³⁷⁰	Dabigatran 150 mg b.i.d. ^c	Warfarin (INR 2–3)	Non-inferiority	Absolute increase, <2.8	18–36 months	2856	1.3%	Risk difference, 0.38% vs.VKA	5.6% (vs. 10.2% in warfarin arm)
EINSTEIN Ext ³⁹⁵	Rivaroxaban 20 mg daily	Placebo	Superiority	70%	6–12 months	1196	7.1%	82%	6.0%
AMPLIFY Ext ³⁷¹	Apixaban 5.0 mg b.i.d.	Placebo	Superiority	41%	12 months	2486	8.8%	80%	4.2%
	Apixaban 2.5 mg b.i.d. ^d							81%	3.0%
WARFASA ³⁶⁸	Aspirin	Placebo	Superiority	40%	≥24 months	402	11.2% ^b	40%	1.0% ^b
ASPIRE ³⁶⁹	Aspirin	Placebo	Superiority	30%	4 years (actual, 27 months)	822	6.5% ^b	26%	1.7% ^b

CTPH

- Klinikai tünetek nem specifikusak
- Dianózisig eltelt idő 14 hónap
- Hemodinamika:
 - Pulmonális artériás középnyomás > 25 Hgmm
 - Pulmonális artériás wedge nyomás < 15 Hgmm

Legalább 1 segmentális perfúziós defektus

Első dignosztikus lépés V/Q scan

97% szenzitivitás

95% specificitás

Jobb szívfél katéterezés

nyomásmérés – a pulmonális vascularis rezisztencia
prognosztikus jel - műtét

CTPH KEZELÉSE

- Pulmonális endarterektómia (4.7% mortalitás)
 - NYHA II-IV stádium
 - Trombus a fő, lobáris, segmentalis artériában van
 - Életkor nem kontraindikáció
 - Műtét utáni pulmonális hipertonia-rossz prognózis

Gyógyszeres kezelés

antikoagulálás – élethosszig

Bosentan – nem csökkentette a PVR és nem növelte a 6 prces járástávolságot

Riociguat – jó hatású, de a klinikai rosszabbodásig eltelt idő nem nőtt (off-label)

Terhesség – Diagnosztika, terápia

D-Dimer pozitív –CUS pozitív – LMWH

Angio CT – magzat és emlő sugárterhelés, de elvégezhető

UFH, LMWH nem jut át a placentán, KVA – embriopátia

Szülés után KVA 3 hónapig, szoptatás alatt is

Sztreptonikáz nem jut át a placentán – vérzés (8%)

Magzatot és emlőt érő besugárzás mértéke:

Mrtg : magzat < 0.01 mSV(milisievert) emlő 0.01

Perfúziós scintigráfia :magzat 0.2 – 0.6, emlő: 1.2

Ventillációs scintigráfia: magzat 0.1-0.3, emlő < 0.01

CT angiográfia: magzat 0.24-0.66, emlő 10-70



PE ÉS ROSSZINDULATÚ DAGANATOK

- PE gyakoriság 4x, kemoterápia alatt 6.7x nagyobb
- Gyakoribb rekurrencia és súlyos vérzés
- Hiperkoagulációs állapot
 - Trombózis rizikófaktor
 - Tumor progresszió
 - Metasztázis kialakulás

Antikoagulánsok jó hatásúak a túlélésre (CLOT, FAMOUS)

Terápiás javaslat: LMWH 3-6 hó majd KVA vagy LMWH élethosszig vagy a daganat teljes gyógyulásáig

Köszönöm a figyelmet!

