

14. ULUSAL ACİL TIP KONGRESİ
19-22 Nisan 2018
ANTALYA

TROMBOLİTİK TEDAVİ; kime, ne zaman, nerede?

Prof. Dr. Oğuz UZUN
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Venöz Tromboemboli (VTE)

- Bir yaşlılık hastalığı
 - 1/10 000 < 40 yaş
 - 5-6/1 000 ≈ 80 yaş
 - VTE miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili
 - Tanıdan sonra mortalite kardiyovasküler hastalıklardan > Miyokard infarktüsü
 - Kardiyak arrest: 70%
 - Şok: 50%
 - Masif PE: 15%
 - icoper study
 - Akut PE %25 ani ölüm
 - » Heit JA. Te epidemiology of VTE in the community. J Throm Thrombolysis 2006: 21; 23-29.
 - Ölüm genellikle progresif sağ ventrikül yetmezliğinden kaynaklanıyor
 - Yaşayanlar KTEPHT riski mevcut
- Arch Intern Med 1999;159:1386-1389.
- len 3.
- embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Trial of Thrombolysis (ICOPER). Lancet. 1999;353:1386-1389.

VTE Sonuçları

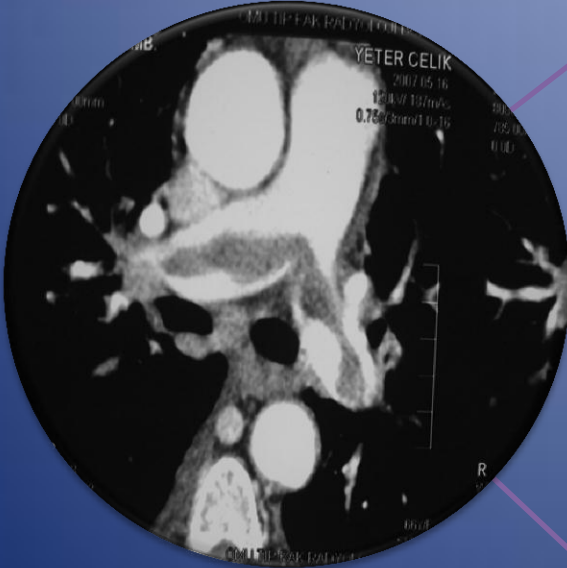
HASTALIĞIN
İYİLEŞMESİ

- KTEPHT
- Ölüm
- Yaşam kalitesinin bozulması
- Post-trombotik sendrom

KULLANILAN
İLAÇ YA DA
GİRİŞİMLERE
BAĞLI
KOMPLİKASYON

- KANAMA

NÜKS



Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused

Paul D. Stein, MD and Fadi Matta, MD. American Journal of Medicine, The [Volume 125, Issue 5, Pages 465-470](#) (May 2012)

In-hospital All-cause Case Fatality Rate
In Unstable Patients (%)

Treatment Group	In-hospital All-cause Case Fatality Rate (%)
Thrombolytic Therapy	~45
Thrombolytic Therapy + VC Filter	~25
Thrombolytic Therapy, VC Filter Used	~10
No Thrombolytic Therapy	~5

SONUÇ:

Unstabil hastalarda trombolitik tedavi bütün nedenlerden ölüm oranı ve PE bağlı ölümleri azaltmaktadır. Fakat bu hasta grubunda kullanımı düşüktür.

SEMA EVCI, XXXX, AKC-PERF, S, 27-09-95

ANT_

SEMA EVCI, XXXX, AKC-PERF, S, 27-09-95
RPO_

SEMA EVCI, XXXX, AKC-PERF, S, 27-09-95

RLT_

*** ONDOKUZMAYIS

RSITESI NUKLEER TIP ***

PROF. DR. LEVENT ERKAN
ARŞİVİNDEN

NEDEN T

ANT

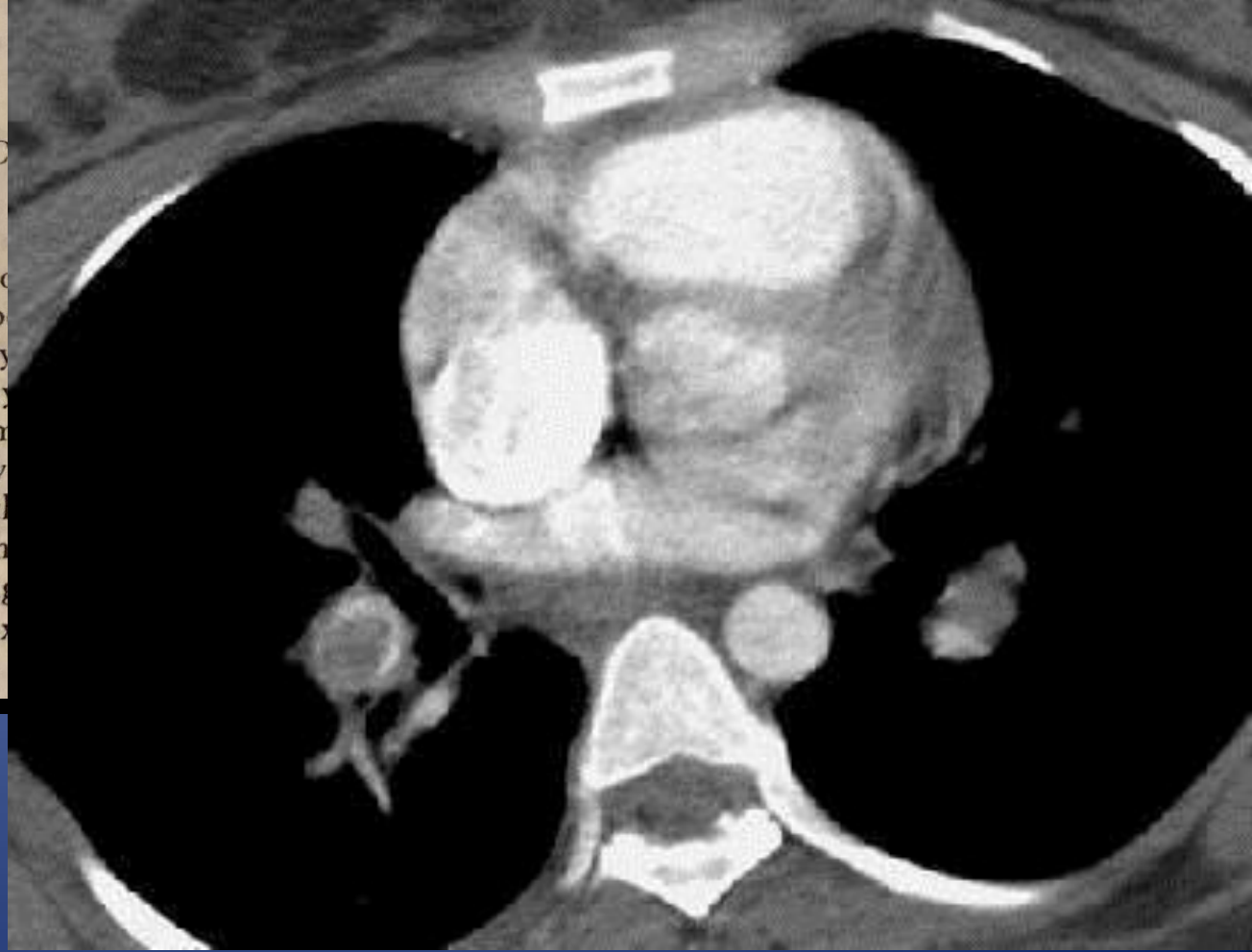
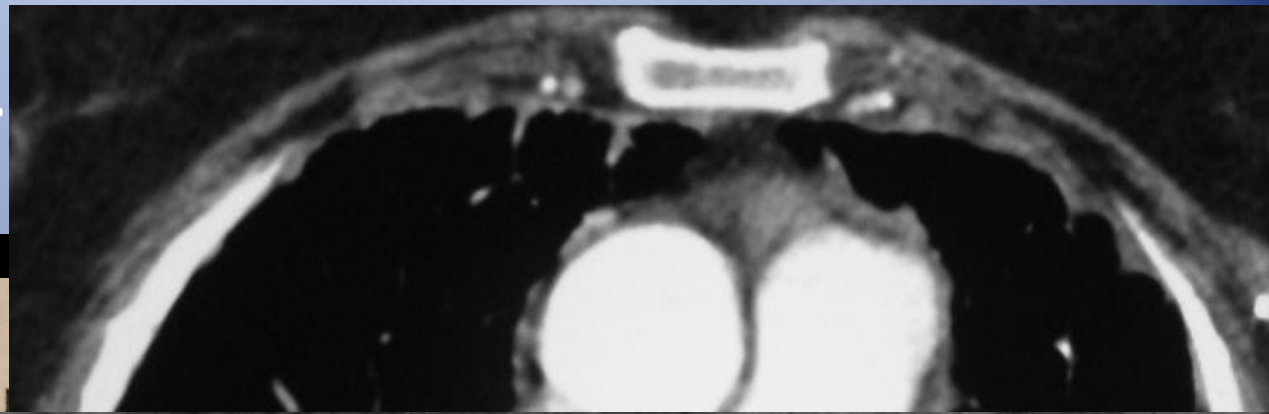
21/11/2007

POST

Contemporary Pulmonary Thrombolysis*

Samuel Z. Goldhaber, MD, FACC

Lack of familiarity with pulmonary thrombolysis is understandable because we treat just a few patients each year with massive PE. Therefore, most physicians experienced in administering PE thrombolysis utilize these agents routinely for myocardial infarction. Current estimates are that 10% of patients with PE receive thrombolysis in the United States. This situation may be changing as thrombolysis appears to have ex-



40 y, E, daha önceden
sağlıklı, ortopedik
ameliyat sonrası nefes
darlığı

TA: 130/80, N: 100/dk, S:
20/dk

EKG: sinüs taşikardisi

EKO: sağ ventrikülde
hafif genişleme

pO2:%96

MD (1740191), 31 y,
kadın, 2 aralık ta hipofiz
adenomu nedeniyle
ameliyat olmuş.

Ameliyattan 1 hafta
sonra nefes darlığı. 25
aralık ta göğüs hst.

Kliniğine yatış.

TA:120/80, Nb: 96/dk

EKO: PAB: 40 mmHg

pO2: %92

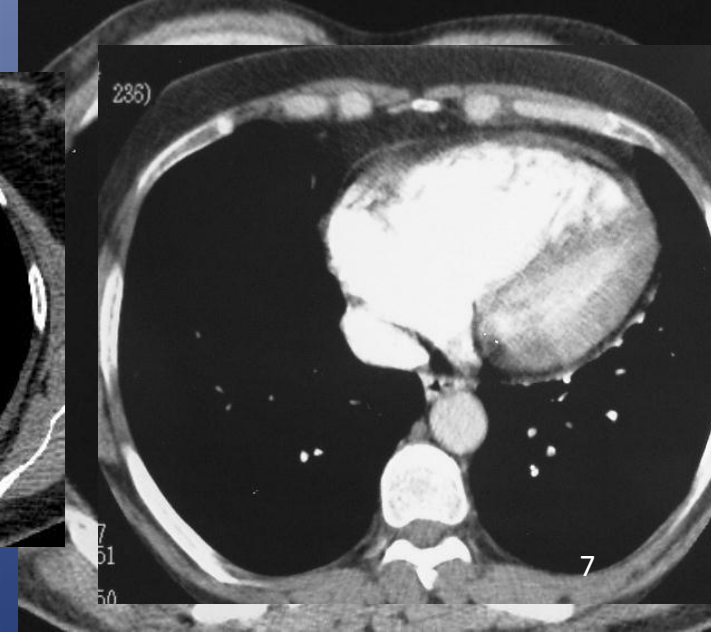
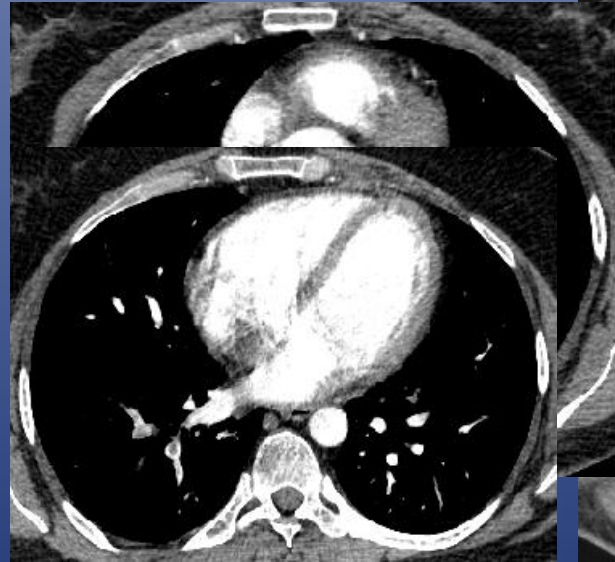
65y, E, KOAH tanısı
mevcut; prostat
ameliyatı sonrası
gelişen nefes darlığı

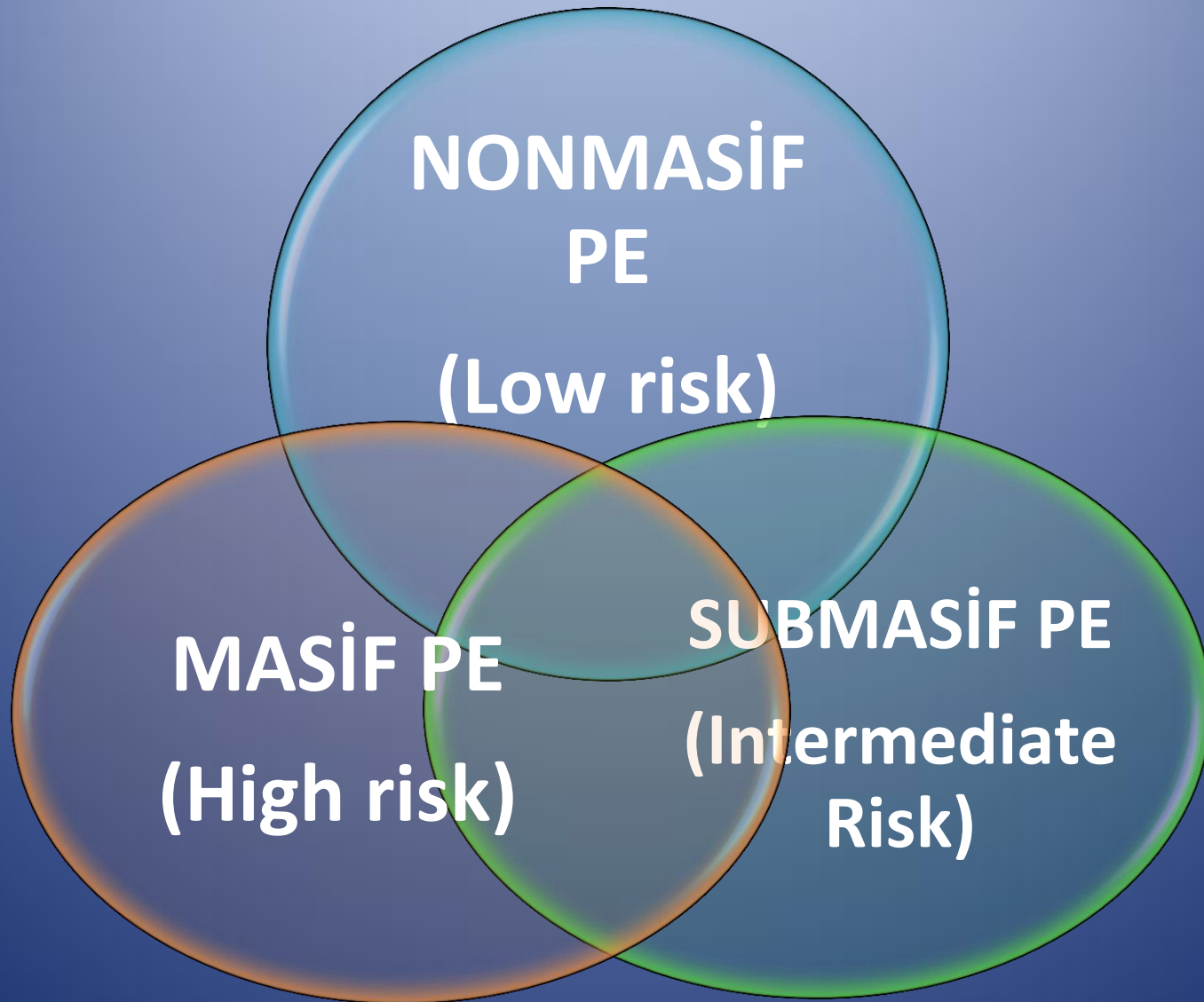
TA: 90/70, N: 120/dk,
S: 28/dk

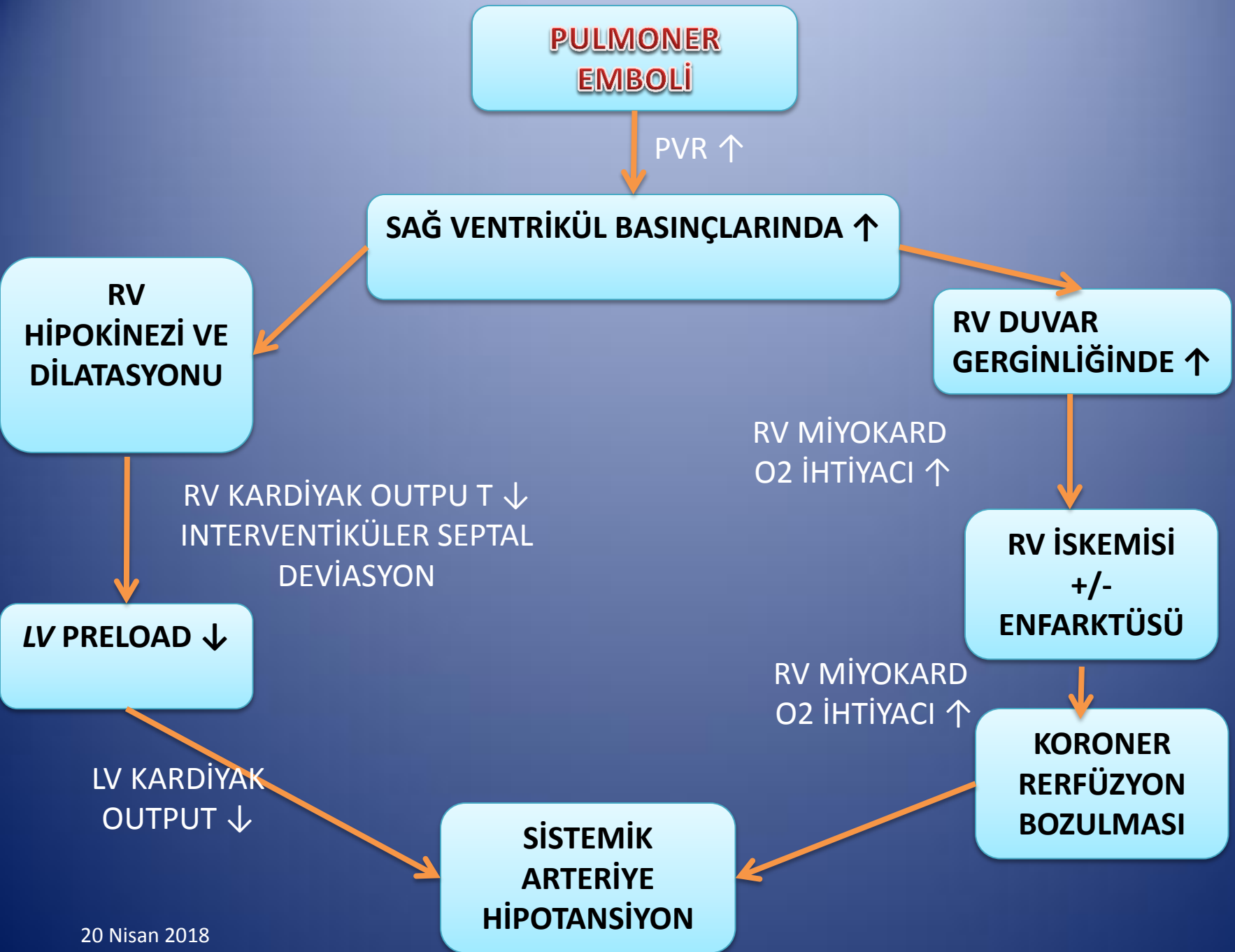
Siyanotik,

EKG: anteriorda T
inversiyonu

pO2: %88







Akut VTE Tedavisi

Unfraksiyone heparin

*Düşük molekül
ağırlıklı heparin*

Fondafarinux

Trombolitikler

Mekanik embolektomi

Cerrahi embolektomi

*Vitamin K
antagonistleri*

Rivaroxaban

Apixaban

*Vitamin K
antagonistleri*

*(Hedef INR aralığı:
2-3)*

YOAK'lar

*Vitamin K
antagonistleri*

*(Hedef INR
aralığı: 2-3)*

YOAK'lar

Başlangıç tedavisi
0-~7 Gün

Uzun süreli tedavi
~7 Gün- ~ 3 ay

Uzatılmış tedavi
~ 3 ay-~ sonsuz

TROMBOLİTİK İLAÇLAR

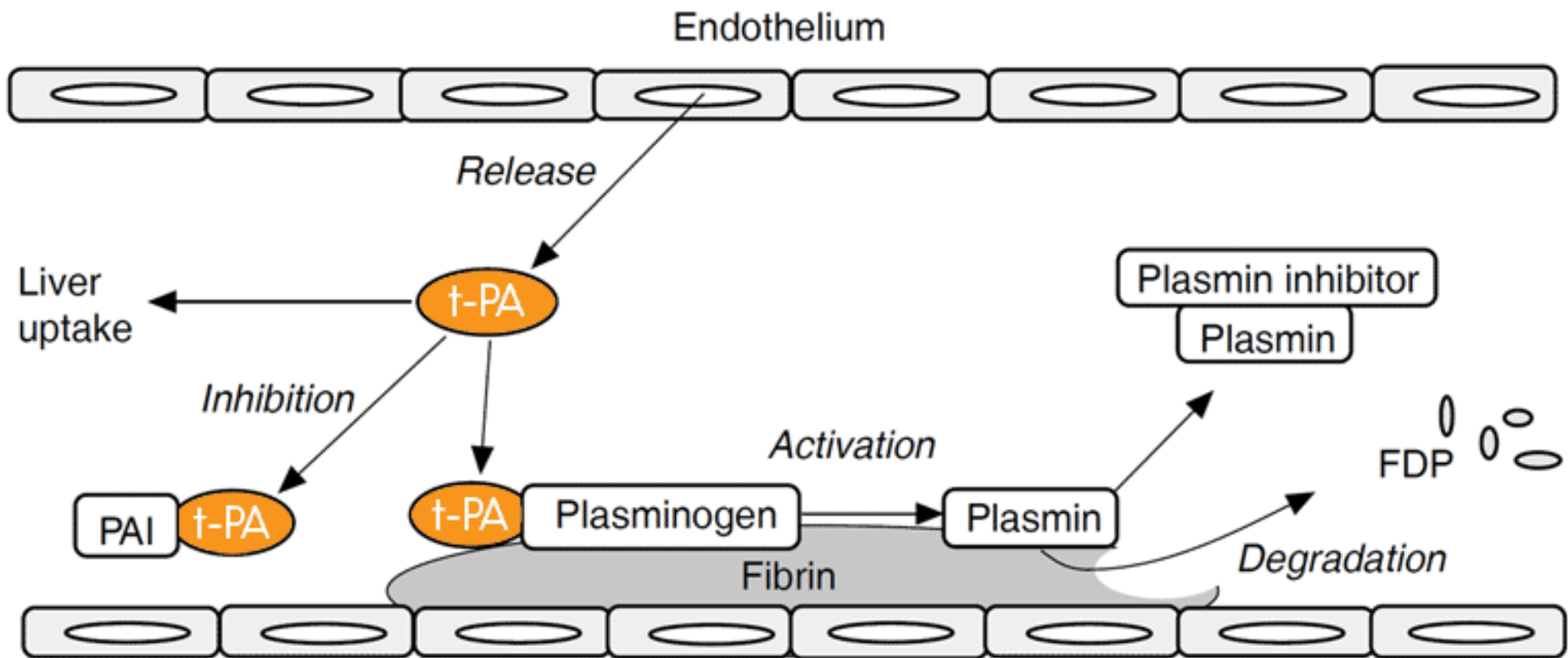


Figure 1. Overall mortality (A) (log-rank $P < 0.001$) and cardiovascular mortality (B) (log-rank $P < 0.001$) in 108 patients with massive PE and in 2284 patients with non-massive PE.

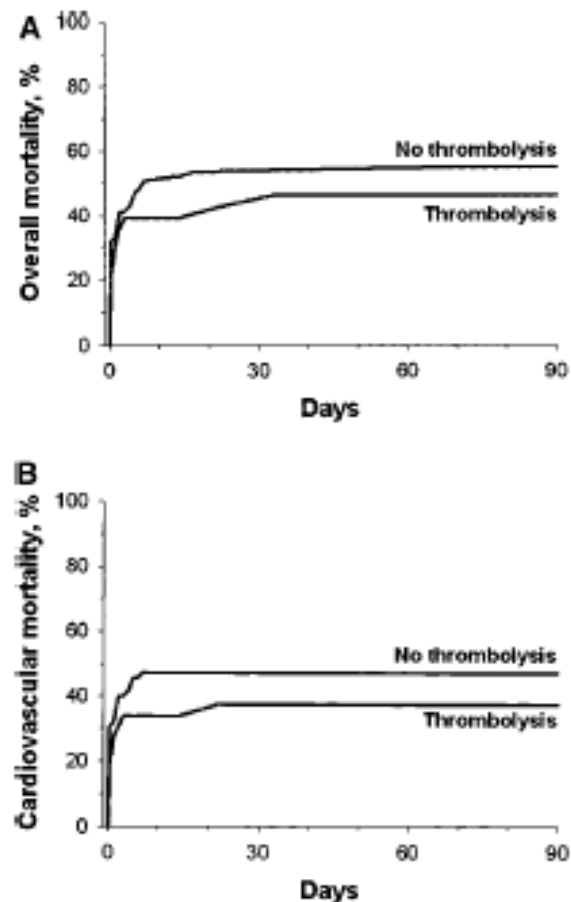
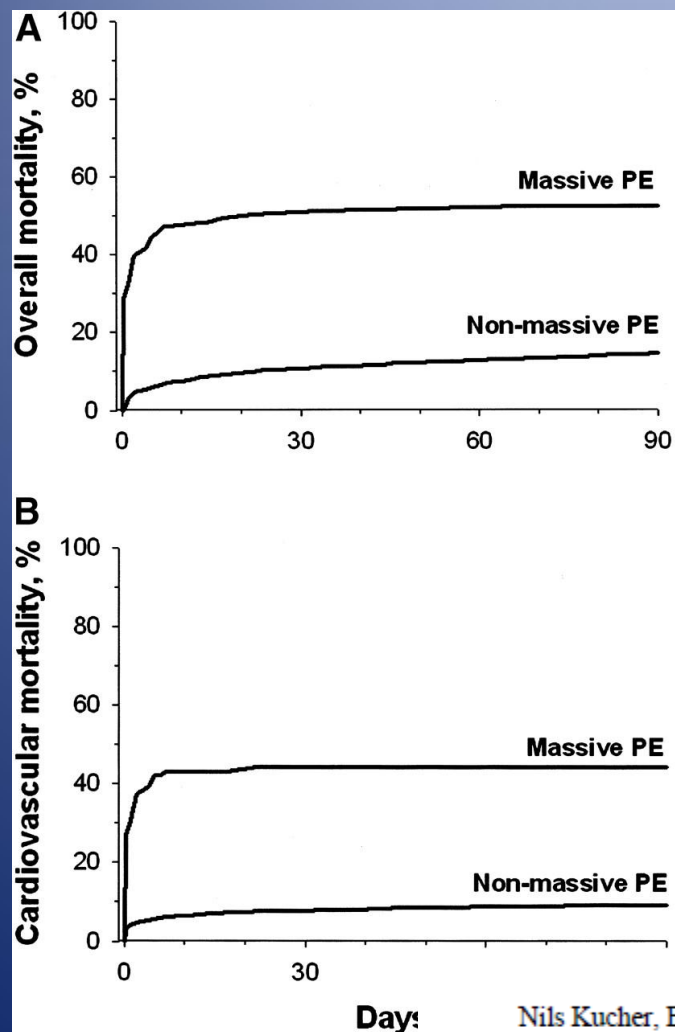


Figure 2. Overall mortality (A) (log-rank $P = 0.40$) and cardiovascular mortality (B) (log-rank $P = 0.34$) in 35 patients with massive PE and 2284 patients with non-massive PE.

Massive Pulmonary Embolism
 Nils Kucher, Elisa Rossi, Marisa De Rosa and Samuel Z. Goldhaber

Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial

Carlos Jerjes-Sanchez,¹ Alicia
Ramírez-Rivera,² María de Lourdes
García,¹ Roberto Arriaga-Nava,¹
Salvador Valencia,¹ Alfonso Rosado-Buzzo,¹
Juan A. Pierzo,⁴ and Emma Rosas³

¹Emergency Care Department, ²Respiratory Department,
³Echocardiography Department, and ⁴Nuclear Medicine
Cardiología, National Medical Center.

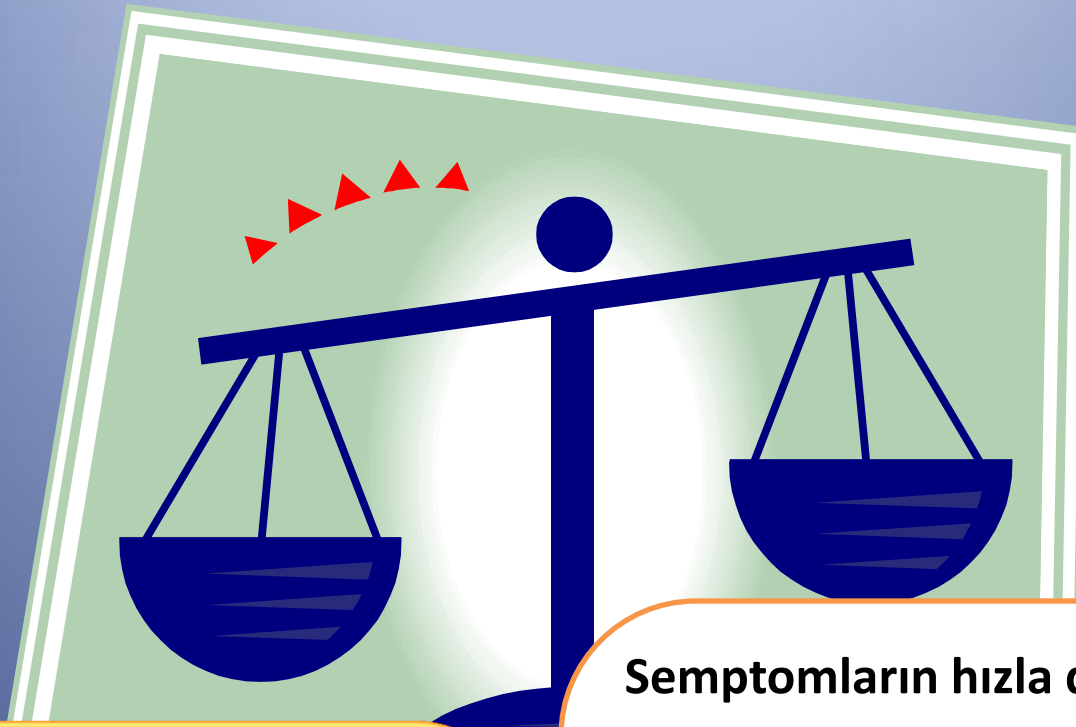
MASİF EMBOLİ

STREPTOKİNAZ
4 HASTA

HEPARİN
4 HASTA

YAŞIYOR

ÖLÜYOR



**Ciddi ya da ölümcül
hemoraji**

İntraserebral hemoraji gibi

**Minör hemoraji riskinin
artması**

Maliyet ↑

Semptomların hızla düzelmesi

**Solunum ve kardivasküler
fonksiyonların mekANik ventilasyon ve
vazopresör desteği olmaksızın
düzelmesi**

**Sağ ventrikülde oluşan hasarın
azalması**

Egzersiz toleransının artması

PE rekürensının önlenmesi

Yaşama olasılığının artması

Masif Pulmoner Embolili 136 Hastanın Değerlendirilmesi
Dr. Müfit Bakırcı,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak. Göğüs Hst. AD Tezi, 2012

Trombolitik tedavi sonrası komplikasyon oranları

Komplikasyon	n	%
Major hemoraji	2	% 1.5
Minör hemoraji	19	% 14.5
Hematom	14	% 10.4

Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the
International Cooperative Pulmonary Embolism
Registry (ICOPER)

The Lancet, 353, 1386 - 1389, 1999

- Trombolitik grubunda major kanama: 21.9%
- İntrakraniyal kanama: 3%

VTE'de Trombolitik Endikasyonu?

- 1) Kardiyojenik şok
- 2) Başka bir nedene (sepsis, hipovolemi, yeni ortaya çıkan aritmi gibi) bağlı olmaksızın persistan hipotansiyonun geliştiği (sistolik KB <90 mmHg veya gözlem altında arteriyel kan basıncının bazal değere göre ≥ 40 mmHg düşmesi) masif pulmoner embolizmdir

Submasif Pulmoner Emboli'de Trombolitik Tedavi?

- Sistemik hipotansiyonun (SKB>90 mmHg) olmadığı fakat klinik olarak da stabil olmayan kötü gidişat bulguları olan hasta grubu

- Hemodinamik olarak stabil
FAKAT
- Ya RV disfonksiyonu var
- ya da miyokard nekroz bulguları
- ya da her ikisi

Submasif Nedir?

- Hemodinamik olarak stabil
FAKAT
- Ya RV disfonksiyonu var
- ya da miyokard nekroz bulguları
- ya da her ikisi

- RV disfonksiyonu aşağıdakilerden en az birisinin bulunması:
 - RV dilatasyonu (apical 4-chamber RV diameter divided by LV diameter ≥ 0.9) veya ekoda RV sistolik disfonksiyonu
 - RV dilatasyonu (4-chamber RV diameter divided by LV diameter >0.9) BT'de
 - BNP $\uparrow$ (90 pg/mL)
 - N-terminal pro-BNP $\uparrow$ (500 pg/mL); veya
 - EKG değişiklikleri
- Miyokard nekrozu:
 - Troponin I $\uparrow$ (0.4 ng/mL) veya
 - Troponin T $\uparrow$ (0.1 ng/mL)

KLİNİK SKORLAR PESİ

Belirteç Puan

Demografik Özellikler

Risk Grubu

30 günlük mortalite

Yaş

Klas I (<65)

% 0-1.6

Erkek cinsiyet

Klas II (66-85)

% 1.7-3.5

Komorbid hastalıklar

Klas III (86-105)

% 3.2-7.1

Kanser

Klas IV (106-125)

% 4-11.4

Kalp yetmezliği

Klas V (> 125)

% 10-24.5

Kronik Akciğer Hastalığı

+10

Klinik Bulgular

Nabız > 110

+20

Sistolik KB < 100 mmHg

+30

Solunum sayısı > 30/dk

+20

Ateş < 36°C

+20

Mental durumda
değişiklik

+60

O₂sat < %90

+10

20 Nisan 2018

*Am J Respir Crit Care Med . 2005 ; 172 (8) :
- 1046 .*

Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism

Drahomir Aujesky, D. Scott Obrosky, Roslyn A. Stone, Thomas E. Auble, Arnaud Perrier, Jacques Cornuz, Pierre-Marie Roy, and Michael J. Fine

Division of General Internal Medicine, Clinical Epidemiology Center, and the University Outpatient Clinic, University of Lausanne, Lausanne;
Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland;
Division of General Internal Medicine, Department of Medicine; Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health;
Department of Emergency Medicine, University of Pittsburgh; VA Center for Health Equity Research and Promotion,
and VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania; and Department of Emergency Medicine,
University of Angers, Angers, France

sPESI

- Yaş > 80?
- Kanser hikayesi?
- Kronik kardiyopulmoner hastalık hikayesi?
- Kalp hızı ≥ 110 /dk?
- Sistolik kan basıncı < 100 mmHg?
- O₂ satürasyonu < %90?

0: düşük risk
1 ve ↑: yüksek risk

Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism

SUBMASİF PE'DE KLİNİK BULGULAR?

- Fizik Muayene;
 - Taşikardi
 - Juguler venöz basınç ↑
 - Sağ parasternal ↑
 - P2'de sertleşme
 - Hepatomegali
- Elektrokardiografi;
 - Komplet veya inkomplet sağ dal bloğu
 - V1-V4 de T negatifliği
 - S1Q3T3
 - Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med.* 2009;122: 257–264.

SUBMASİF PE'DE KLİNİK BULGULAR?

(2)

- Kardiyak “biomarker”lar;

- Troponin
- BNP
- Pro-BNP

- Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136: 974–982.



- BT Anjio;

- RV /LV > 0.9
- İlk tanı anındaki veriyi gösteriyor
- 30 günlük mortalite ↑
 - Sanchez O. Prognostic factors for pulmonary embolism: the PREP study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:168 –173.
 - Schoepf UJ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110:3276 – 3280.

SUBMASİF PE'DE KLİNİK BULGULAR?

(3)

- Ekokardiografi;
 - RV hipokinezisi ve dilatasyonu
 - İnterventriküler septal düzleşme ve SV doğru paradoks hareketi
 - Abnormal tranmitral Doppler akım profili
 - Triküspit rejürjitasyonu
 - Pulmonary HT (TR jet akım hızı 2.6 m/s)
 - Inspiryumda IVC kollap özelliğinin kaybı
 - $RV/LV > 0.9$ (end diyastolik çap)
 - Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002;136:691–700.
 - Fremont B. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008;133:358–362.

Massive Pulmonary Emboli and CT Pulmonary Angiography

	Alive (28 patients)	Dead (5 patients)	p value
Age, years	62.7 ± 13.9	73.8 ± 4.9	0.095
Male/female	13/15	1/4	0.366
Duration of symptoms, days	7.8 ± 6.6	3 ± 3.9	0.126
Comorbidity	10 (36%)	3 (60%)	0.360
PaO ₂ , mm Hg	59.1 ± 9.5	55.3 ± 5.9	0.435
CT-pulmonary angiography findings			
CT obstruction index	54.91 ± 9.06	50.5 ± 22.10	0.440
Deviation of interventricular septum	2.85 ± 0.35	2.80 ± 0.44	1.0
Diameter of mPA	30.72 ± 4.45	33.5 ± 4.97	0.215
RVD (RV/LV)	2.01 ± 0.50	2.23 ± 1.18	0.494
Wedge-shaped consolidation	10 (36%)	2 (40%)	1.0
Linear band	7 (25%)	1 (20%)	1.0
Pleural effusion	22 (79%)	4 (80%)	1.0
Thrombolytic therapy	28 (100%)	2 (40%)	0.002*

mPA = Main pulmonary artery; RVD = right ventricular dysfunction; RV = right ventricle; LV = left ventricle.

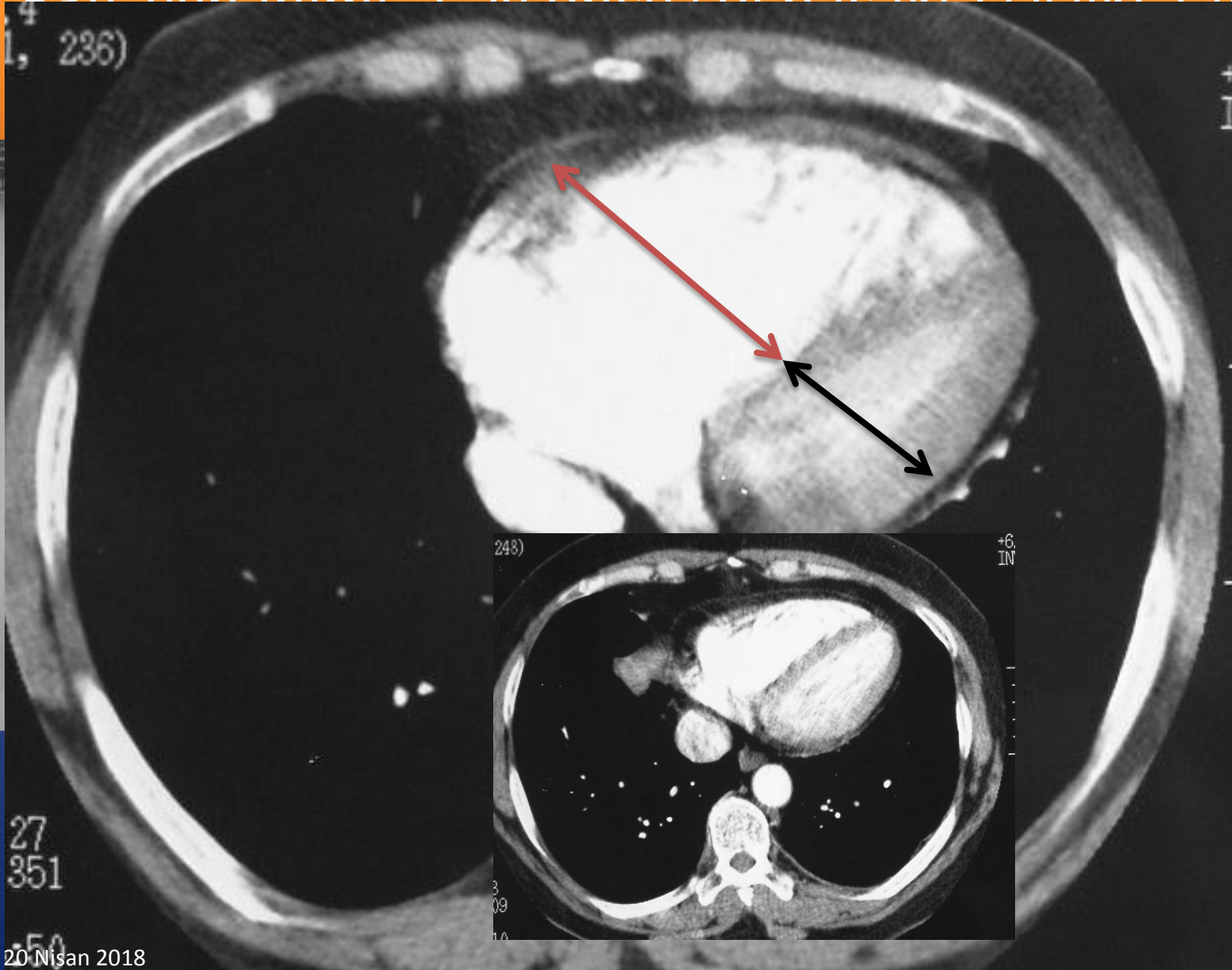
* p < 0.05; statistically significant.

	Massive PE	P value	Submassive PE	P value	Control group
CTPA Obstruction severity score (%)	62 $\pm$ 13	<0.001	32 $\pm$ 22		0
RVMSA diameter (mm)	53.6 $\pm$ 10.7	<0.001	42.2 $\pm$ 7.4	>0.05	39.8 $\pm$ 10
LVMSA diameter (mm)	38.3 $\pm$ 10.8	>0.05	38.5 $\pm$ 8	<0.01	45.7 $\pm$ 6
RV/LV ratio	1.48 $\pm$ 0.47	<0.01	1.15 $\pm$ 0.37	<0.01	0.88 $\pm$ 0.22
Leftward bowing of the interventricular septum (%)	70	<0.001	18.2		0
Central PA diameter (mm)	31.7 $\pm$ 4.7	>0.05	28.9 $\pm$ 5.4	>0.05	26.3 $\pm$ 4
SVC diameter (mm)	22.8 $\pm$ 3.9	<0.01	19.1 $\pm$ 3.6	>0.05	18.1 $\pm$ 3.7
Reflux into IVC (%)	65	<0.05	33.3	<0.05	6.2

Data are given as figure $\pm$ standard deviation.

Nural MS, Elmali M, Findik S, Yapici O, **Uzun O**, Sunter AT, Erkan L. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. Acta Radiol 2009; 50(6):629-37.

52y evhanımı 1 ay önce sol bacakta cıclık 1 gün



PE- Erken Mortalite		RİSK BELİRTEÇLERİ			
		Şok veya Hipotansiyon	PESİ III-V veya sPESİ>1	Görüntülemelerde RV disfonksiyonu	Kardiyak biyomarkırlar
Yüksek		+	+	+	+
Orta	Orta yüksek	—	+	Her ikisi de pozitif	
	Orta-düşük	—	+	Birisi ya da hiç birisi pozitif	
Düşük		-	-	Değerlendirilmesi zorunlu değil; değerlendirilirse her iki de negatif	

SONUÇ;

- ✓ Fibrinolitik tedavi orta riskli VTE hastalarında hemodinamik bozulmayı önüyor,
- ✓ fakat major hemoraji ve inme riskini artırıyor.
- ✓ “bu nedenle, bu grup hastada fibrinolitik tedavi düşünürken çok dikaat edilmesi gerekmektedir”

10 hasta (%2.6)

28 hasta (%5.6)

inme

12 hasta %2.4

Ekstakraniyal kanama

32 hasta %6.3

inme

1 hasta %0.2

Ekstakraniyal kanama

6 hasta %1.2,

$P < 0.001$

“LOW DOSE tPA”

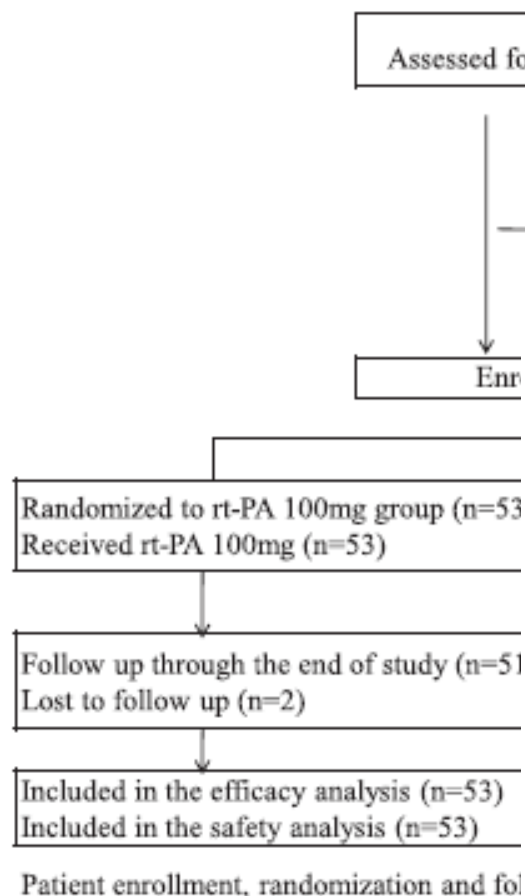


Table 3—Comparison of Adverse Events During the First 14 d After Treatment, Comparing Two Treatments for PTE

Adverse Events	rt-PA 100 mg (n = 48)	rt-PA 50 mg (n = 55)	P
Death	3 (6)	1 (2)	.472
Due to PTE	2 (4)	1 (2)	...
Due to bleeding	1 (2)	0 (0)	...
Bleeding complications	17 (32)	11 (17)	.054
Major bleeding	5 (10)	2 (3)	.288
Fatal bleeding	1 (2)	0 (0)	...
Others	4 (8)	2 (3)	...
Minor bleeding	12 (22)	9 (14)	.214
Recurrent PTE	2 (4)	1 (2)	.858
Fatal	0 (0)	0 (0)	...
Nonfatal	2 (4)	1 (2)	...

Data presented are number (%) of patients. Others = other major bleeding without death. See Table 1 for comparison of laboratory data.

Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis
(from the "MOPETT" Trial)
Am J Cardiol 2013; 111:273-77

Table 2
Primary end points at 28 ± 5 mo of follow-up

Variable	TG (n = 58; 100%)	CG (n = 56; 100%)	p Value
Pulmonary hypertension*	9 (16%)	32 (57%)	<0.001
Pulmonary hypertension plus recurrent embolism	9 (16%)	35 (63%)	<0.001

* Pulmo

safe dose" thrombolysis is safe and effective
in the treatment of moderate PE

	TG (n = 61; 100%)	CG (n = 60; 100%)	p Value
Recurrent pulmonary embolism	0	3 (5%)	0.08
Total mortality	1 (1.6%)	3 (5%)	0.30
Total mortality plus recurrent pulmonary embolism	1 (1.6%)	6 (10%)	0.049
Hospital stay (days)	2.2 ± 0.5	4.9 ± 0.8	<0.001
Bleeding	0	0	—

Data are presented as mean ± SD or n (%).

“Management of submassive PE crosses the zone of equipoise, requiring the clinician to use clinical judgement”

Trombolitik İlaçların Kontrendikasyonları?

MAJOR

- Kontrol altında olmayan aktif kanama
- Son 2 ay içerisinde iskemik SVH
- Spontan intrkraniyal hemoraji

MİNOR

- Son 10 günde major cerrahi veya doğum
- Son 15 günde travma
- Son 1 ayda beyin cerrahisi veya oftalmolojik ameliyat
- Şiddetli hipertansiyon (Sistolik >180, diastolik >120 mmHg)
- Platelet < 100 000

PULMONER EMBOLİ

RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

HEPARİN

HEPARİN

HEPARİN

**NONMASİF/
düşük risk
SAĞ
VENTRİKÜL
YÜKLEMESİ
YOK**

**Orta Risk veya Submasif PE
SAĞ VENTRİKÜL YÜKLEMESİ
(KB> 90 mmHg, biyomarkırlar +, EKO +)**

**Yüksek Risk veya Masif PE
(KB< 90 mmHg, şok, CPR)**

Yakın Takip
Klinik Kötüleşme

VİT K ANTAGONİSTLERİ

**SİSTEMİK TROMBOLİZİS
Veya
Düşük doz rTPA düşün!**

SİSTEMİK TROMBOLİZİS