



ATUDER
Acil Tıp Uzmanları Derneği



Acil serviste trombolitik kullanımı

Doç. Dr. Selahattin KIYAN
Ege ÜTFH Acil Tıp AD
ATOK Müdürü



EGE ACİL TIP
Acil Yaşatmaktır

Kaynaklar



ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin ESC Kılavuzu

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) S Akut Miyokart Enfarktüsü Tedavisi

European Heart Journal Advance Access published September 17, 2014



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

ESC GUIDELINES

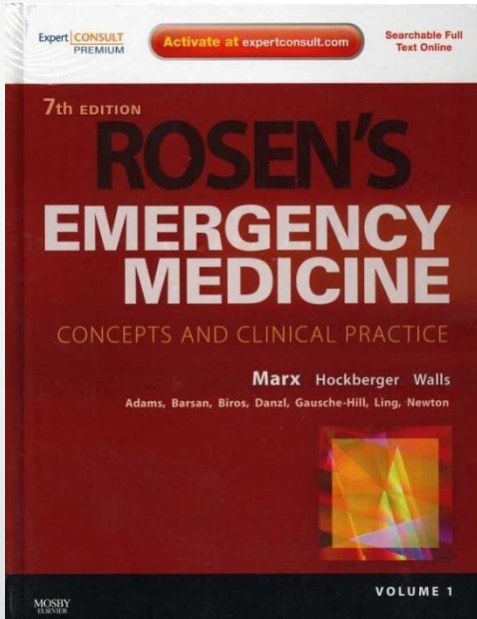
2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

te
gy (ESC)

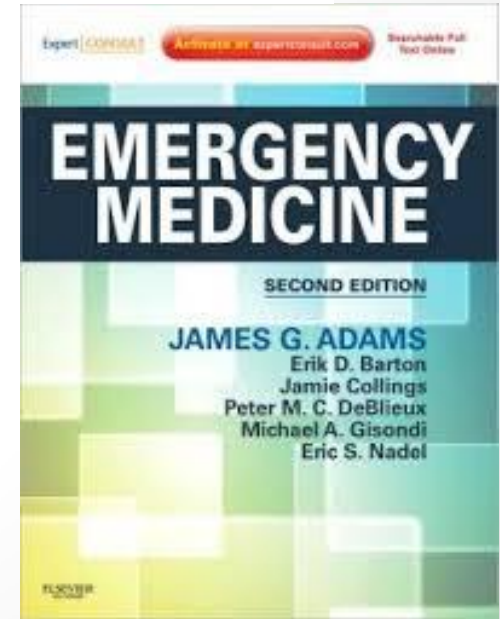
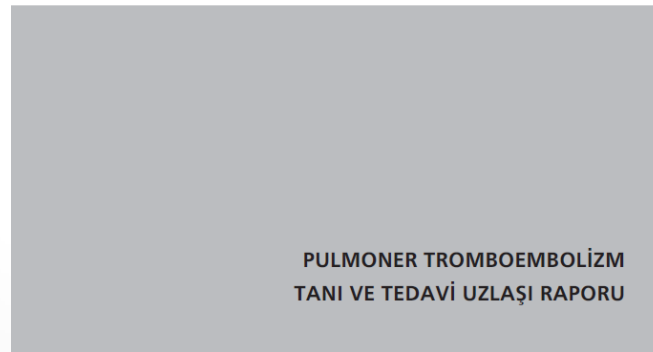
AHA Scientific Statement

Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

A Scientific Statement From the American Heart Association



Cilt 10 • Ek 11 • Eylül 2009
Volume 10 • Supplement 11 • September 2009



TC' de trombolitikler

- **ACTILYSE IV Flakon**
 - **Alteplaz** (plazminojen aktivatörü); 50 mg 2 flakon
 - Fibrine bağlandıktan sonra aktive olur ve plazminojenin plazmine dönüşümünü uyararak, fibrin pıhtının erimesine yol açar.
 - en sık karşılaşılan komplikasyon, kanamadır.
- **METALYSE IV Flakon**
 - **Tenekteplaz** 10000 U, 50 mg toz içeren 1 i.v. flakon
- **KABIKINASE Flakon**
 - 250.000, 750.000 ve 1500000 IU: 1 flakon formları **streptokinase**
- **STREPTASE Flakon**
 - Streptokinase
- **UROKINASE Flakon**
 - 500000 IU: 1 flakon, 250000 IU: 1 flakon içeren

TC' de trombolitikleri kullanma yetkisi

- Acil tıp uzmanı
- Nöroloji uzmanı,
- Kardiyoloji uzmanı,
- Dahiliye uzmanı,

Acilde trombolitik hangi durumlarda

- 1. Akut myokard infarktüsü – ST elevasyonlu (**STEMI**)
 - tPA rejimine bağlı görülen intrakranial kanama oranı %0.80-0.95 arasında seyretse de, tüm **hemorajik komplikasyonların** oranı %10'dur.
 - **PTK eğilimi ...**
- 2. **İskemik inmeler**
 - (1) 18 – 80 yaş arasındaki iskemik inme vakaları,
 - (2) İnme semptomlarının başlangıcının 3-4.5 saatleri arasında olma ve
 - (3) En az 30 dakikadan beri olan ve düzelme göstermeyen inme semptomlarının
 - NINDS çalışmasına göre (0-3 saatlik periyotta trombolitik alanlar); **her 100 hastanın 32.3'ü tedaviden fayda görmekte, 3.3'ü zarar görmektedir.**
- 3. **Akut masif pulmoner emboli**
 - tPA'nın hemodinamisi anstabil olan hastalara uygulanması halinde (rekürren embolinin engellenmesi ve 30 günlük mortalite gözönüne alınarak) **NNT sayısının 10 olduğu**; yani her 10 hastadan birinin fayda görebildiği gösterilmiş durumda.
 - **Hemodinamisi anstabil olan hastalarda** uygulanabilecek “**tanı almış**” emboli vakaları (yarar zarardan yüksekse) → **LOE B**
 - **Hemodinamisi anstabil olan, fakat “tanı alamamış vakalarda”** da → **LOE C**
- 4. Akut pulmoner emboli emboli şüphesi yüksek **kardiyak arrestlerde** resüsitasyon esnasında
- 5. Diğer ..

AMI'de trombolitik

- Son gelişmeler .. 2013 STEMI kılavuzu ..
- PKG imkanı olan hastaneye transfer süresi 120 dakika olması, trombolitik tedavinin bir anlamda geri planda kaldığının göstergesidir.
- Trombolitik tedavi halen transfer süresi olarak 120 dakikanın sağlanamadığı durumda ve kontrendikasyonlar mevcut değilse;
 - semptomların başlamasından itibaren ilk 12 saatte tercih edilebilecek tedavi modalitesi olarak görünmektedir (sınıf I, kanıt düzeyi A).

1. STEMI' de trombolitik tedavi

Hangi Hastalar ??

Belirtilerin başlamasından sonra 12 saat içerisinde

STEMI kliniği ve **ısrarcı ST yükselmesi**

ya da

yeni veya yeni olduğu düşünülen **LBBB** ile
başvuran hastalarda,

mümkün olan en kısa sürede

erken mekanik (PKG) veya farmakolojik reperfüzyon
gerçekleştirilmelidir ...

> 12 saat başvuru

Devam eden iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı mevcutsa,

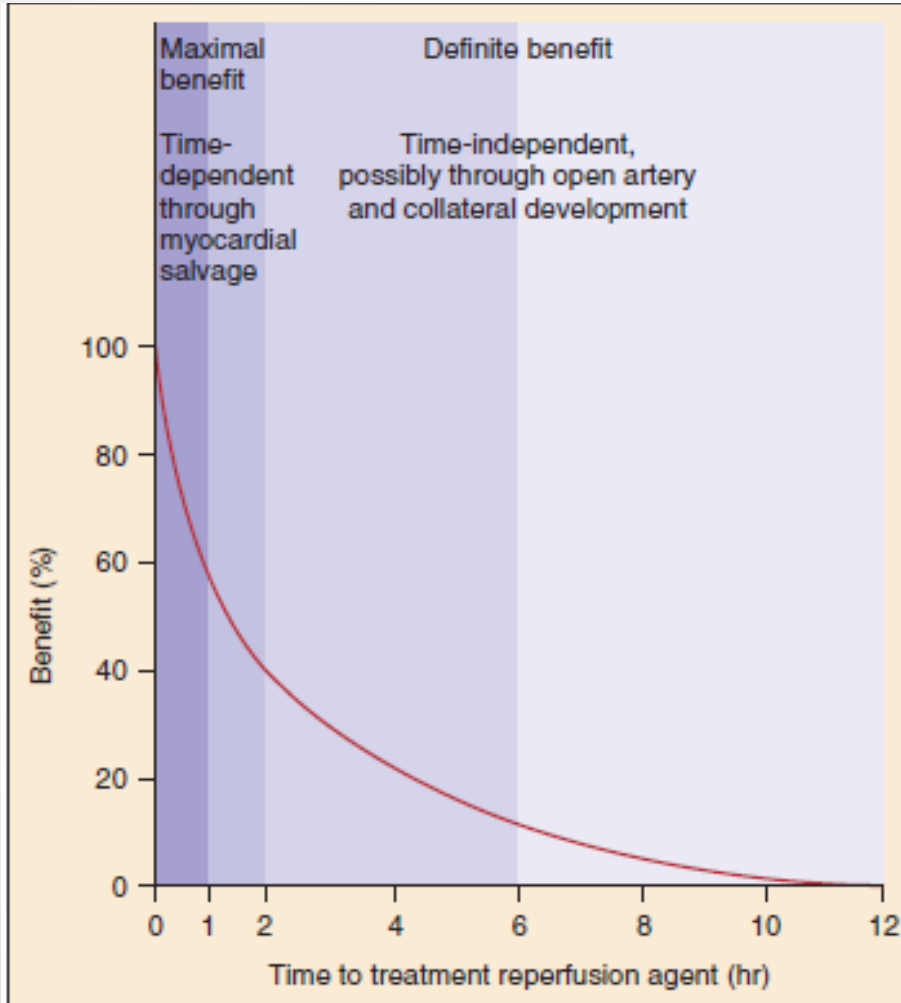
hastanın ifadesine göre belirtiler >12 saatten önce başlamış olsa da,

belirtilerin kesin başlangıcı çoğu kez belirsiz olduğundan ya da ağrı ve EKG değişiklikleri ataklar halinde oluşabileceğinden,

reperfüzyon tedavisinin düşünülmesi gerektiğine dair genel görüş ..

- **PKG** ile reperfüzyon tedavisi, belirtiler başladıktan **12 ile 24 saat sonra başvuran stabil hastalarda** düşünülebilir.

Reperfüzyon zamanına göre yarar düzeyi



- Semptomların başlangıcının **ilk saat içerisinde** tedavi myokardiyal kurtarma için çok önemli..
- **2-12 saat** arasında yararlı fakat ciddi oranda azalmakta ...
- *PCI' da her 30 dakikalık gecikme yıllık mortalitede %7,5 (RR) artış*

Tanıda gecikmeler

- STEMI' de **gecikmelerin önlenmesi** iki nedenden ötürü kritik öneme sahiptir:
 - 1. En kritik zamanı, sıklıkla hastanın şiddetli ağrısı ve kardiyak arrest olasılığı olan, çok erken dönemidir.
 - 2. Reperfüzyon tedavisinin erken sağlanması,

Tanıda gecikmeler

- **1. Hasta gecikmesi:**

- Amerika için gecikme ortalama 2- 6,5 saat, % 26-44 AMI hastası > 4 saat,
- TC' de 4,2-5,4 saat Norgaz ve ark.
- Yani çoğu hasta kritik ilk 1 saati geçiriyor ve MI hastalarının yarısının ölüm nedeni bu gecikme ..
- Toplum bilinçlendirilmesi ... (belirtileri tanımalı ve ilk olarak ne yapması gerektiği hakkında eğitilmeli)

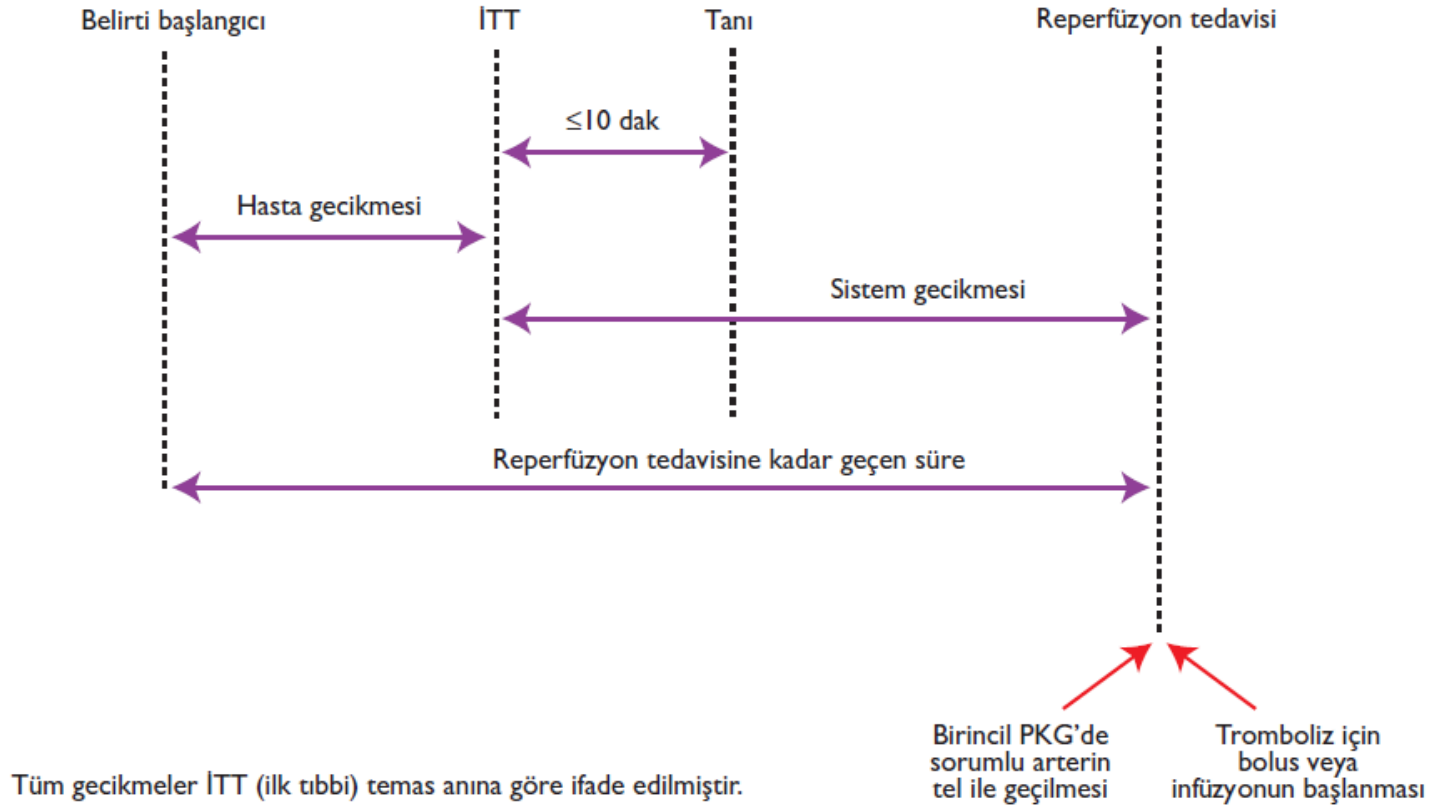
- **2. ilk tıbbi temasta (İTT) gecikmeler:**

- İlk EKG'nin kaydedilmesine kadar geçen süre, bakımın kalitesinin iyi bir göstergesidir.
- Acil için <10 dakika olmalıdır ..

- **3. İTT ve reperfüzyon tedavisi arasındaki gecikme:**

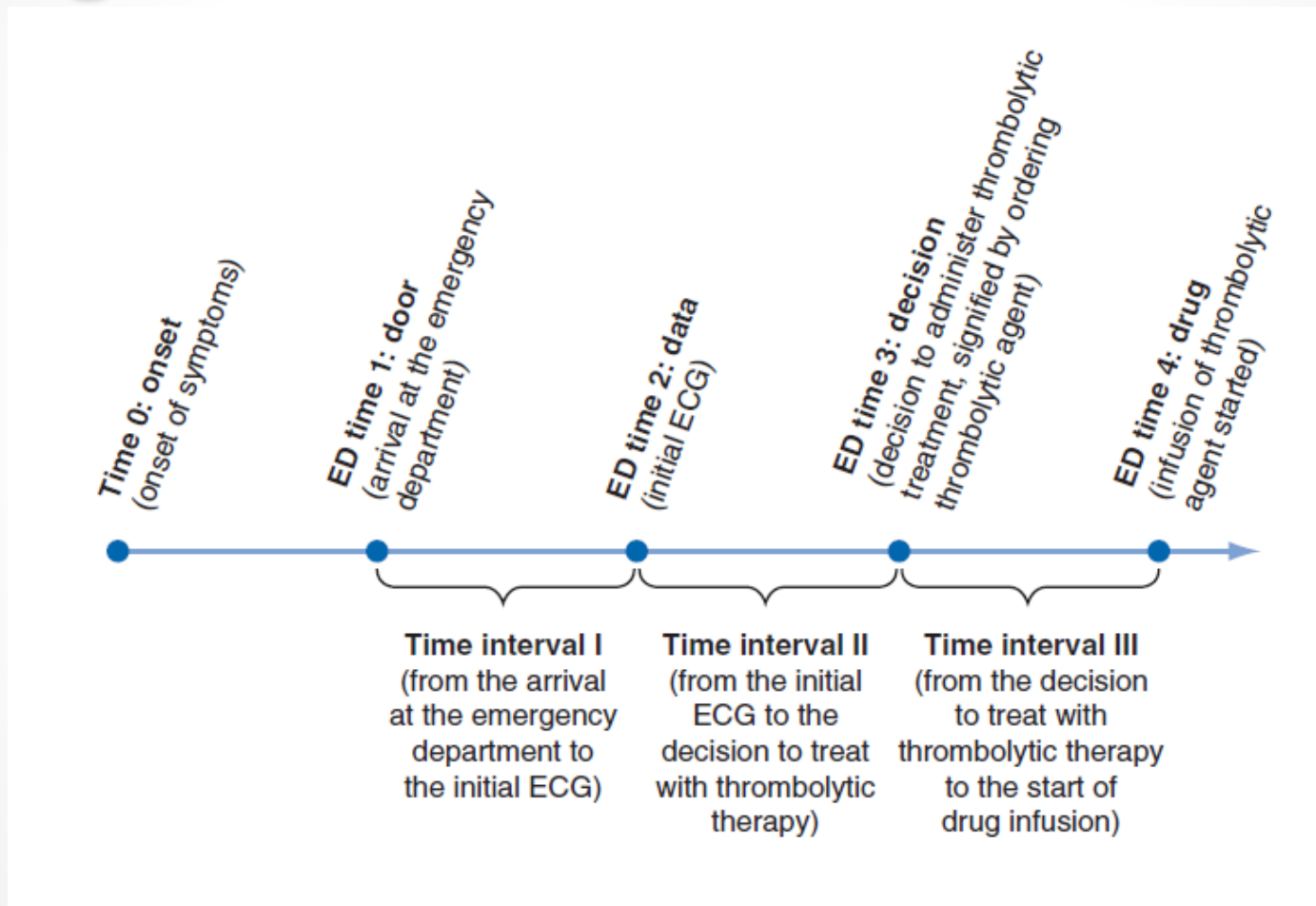
- **PKG:**
 - İTT ile sorumlu artere telin gönderilmesi arasındaki süre ≤ 90 dakikadır
 - Büyük anterior enfarktları olan yüksek riskli olgularda ve 2 saat içinde erken başvuranlarda, bu süre ≤ 60 dk. olmalıdır
- **Trombolitik:**
 - İTT ile iğne arasındaki süre ≤ 30 dk.
 - GUSTO çalışmasında fibrinolitik ortalama İTT sonrası 70 dakikada ..

Tanıda gecikmeler ..



Şekil 1 STYME'de gecikmenin bileşenleri ve girişim için ideal zaman aralıkları.

Acilde gecikmeleri engellemek için öneri 4 D' s



Ve tabii ki acil tıp sistemi -112-

Tablo 8 Hastane öncesi bakımın lojistiği

Öneriler	Sınıf ^a	Düzey ^b
Ambulans ekipleri STYME tanısı koyma (gerektiğinde EKG kayıt cihazları ve telemetri kullanarak) ve uygun olduğunda tromboliz dahil ilk tedaviyi uygulama konusunda deneyimli ve donanımlı olmalıdır.	I	B
STYME hastalarının hastane öncesi yönetimi, reperfüzyon tedavisini süratli ve etkin bir şekilde sunmak üzere tasarlanmış bölgesel ağlara dayanmalı ve mümkün olduğu kadar çok hastaya birincil PKG uygulanması için çaba sarfedilmelidir.	I	B
Birincil PKG uygulayabilen merkezler 7/24 hizmet vermeli, mümkün olduğu kadar kısa sürede, ancak her zaman ilk çağrıdan itibaren 60 dakika içinde birincil PKG'ye başlayabilmelidir.	I	B
STYME hastalarının tedavisine katılan tüm hastane ve ATS'ler gecikme sürelerini kaydetmeli ve izlemeli, aşağıdaki kalite hedeflerini sağlamaya ve sürdürmeye çalışmalıdır: • ilk tıbbi temastan ilk EKG çekimine kadar ≤10 dk; • ilk tıbbi temastan reperfüzyon tedavisine kadar; • fibrinoliz için ≤30 dakika; • birincil PKG için ≤90 dakika (hasta belirtilerin başlamasından itibaren 120 dakika içinde gelmiş veya doğrudan bir PKG uygulanabilen hastaneye başvurmuşsa ≤60 dakika).	I	B
Tüm ATS'ler, acil servisler ve koroner bakım ünitelerinde yazılı güncel bir STYME yönetim protokolü olmalı ve bu protokol tercihen o coğrafi bölgedeki sağlık kuruluşları arasında paylaşılmalıdır.	I	C
PKG olanağı bulunmayan bir hastaneye gelen, birincil veya kurtarıcı PKG için sevk edilmeyi bekleyen hastalar uygun bir izlem biriminde tutulmalıdır.	I	C
Birincil PKG için PKG olanağı olan merkeze sevk edilen hastalar acil servise uğramadan doğrudan kateterizasyon laboratuvarına alınmalıdır.	IIa	B

112 personeli ..

Hastane öncesi trombolitik

- Tüm ambulans personeli,
 - AMI **belirtilerinin tanınması**,
 - **oksijen** uygulaması,
 - ağrının giderilmesi ve **temel yaşam desteğinin** sağlanması konusunda eğitilmiş olmalıdır
 - Tüm acil ambulansları EKG kaydedicileri ve defibrilatörlerle donanımlı olmalı ve ambulanssta **ileri yaşam desteği eğitimi olan en az bir kişi** bulunmalıdır.
- Uygun şekilde eğitilmiş **paramedik** varsa doktora gerek kalmamaktadır.. (2013 STEMI-ESC kılavuzu)
- Trombolitik uygulaması için eğitilmiş paramedikler bunu güvenli ve etkin bir şekilde yapmaktadırlar.
 - Özellikle de nakil zamanının uzayacağı hastaların tedavisinde,

Reperfüzyon stratejisi

Birincil PKG ve trombolitik

- **Birincil PKG TANIM:** STEMI sırasında, öncesinde fibrinolitik tedavi yapılmadan, acil perkütan koroner girişim ..

Birincil PKG ile hastane içi fibrinolizi karşılaştıran randomize çalışmalar

birincil **PKG'nin hastane içi fibrinolize
üstün olduğunu** göstermiştir.

Birincil PKG ve trombolitik

Deneyimli bir ekip tarafından, İTT sonrası
120 dk. içinde birincil PKG
uygulanamayacaksa,
fibrinolitik tedavi, özellikle de hastane
öncesi (örn. ambulansa) ve
belirtilerin başlamasından sonra **ilk 120**
dk. içinde verilebiliyorsa, düşünülmelidir

“PKG ile ilişkili gecikme”

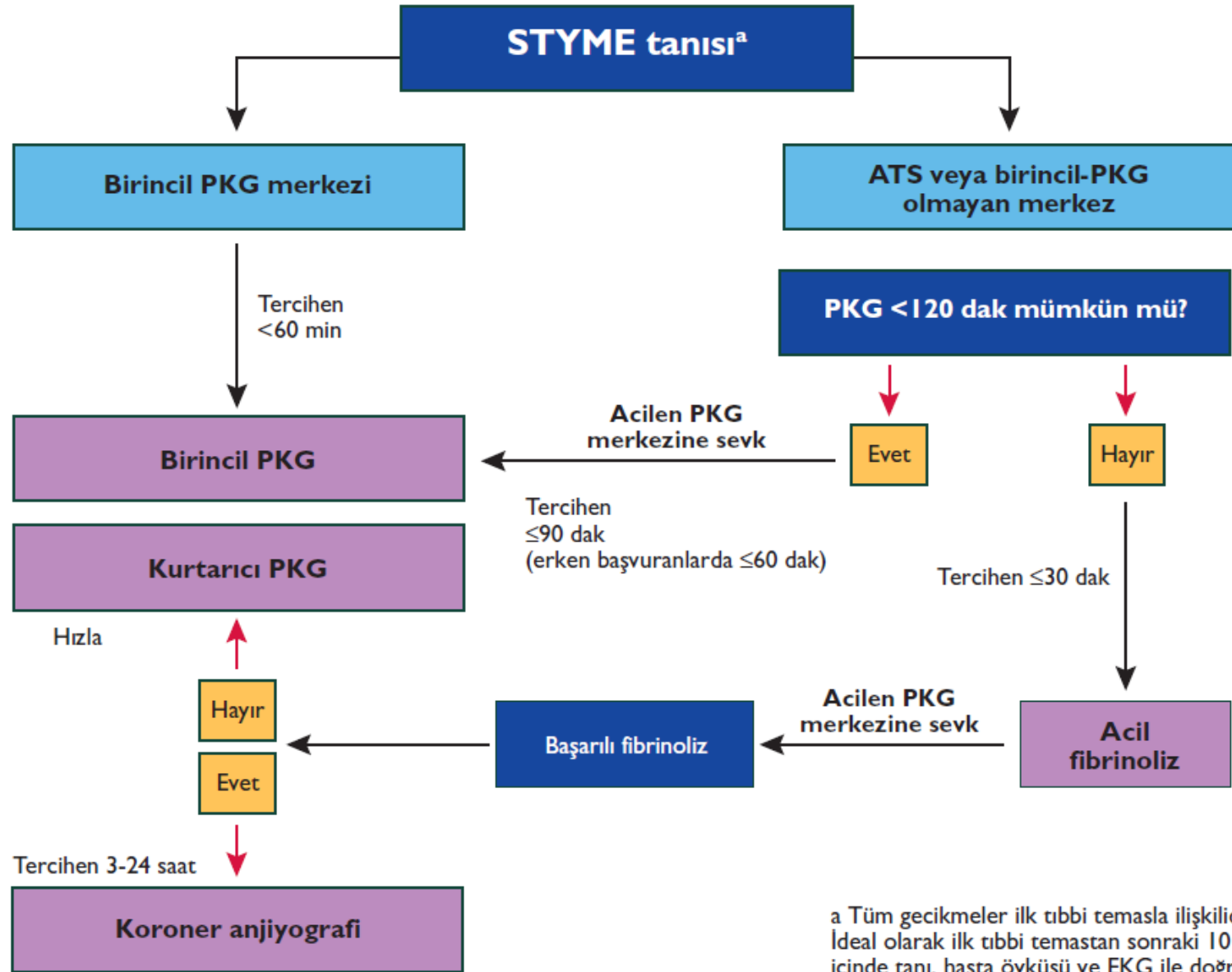
- **PKG ile ilişkili gecikme:**

- İTT'den balonun şişmesi arasındaki zaman ile İTT'den fibrinolitik tedavinin başlamasına kadar geçen zamanın (yani, “**kapı-balon**” eksi “**kapı-iğne**”) kuramsal farkıdır.

Randomize çalışmalarda, **PKG ile ilişkili gecikme 120 dk.'a kadar ise, PKG'nin fibrinolitik tedaviye göre yararının daha fazla olduğu** hesaplanmıştır.

İki reperfüzyon stratejisinin **mortalite oranlarının eşitlendiği** ortalama **PKG ile ilişkili gecikme süresi 114 dk.**

- Birleşik Devletler Ulusal Miyokart Enfarktüsü Kaydı **192.509 hastada**, saplanmıştır.



ATS: Acil tıbbi sistem; İTT: İlk tıbbi temas; PKG: Perkütan koroner girişim; STYME: ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü.

Şekil 2 İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi (Wijns ve ark.'dan uyarlanmıştır)^[4]

Fibrinolitik tedavi

- Özellikle önerilen zaman çizelgelerinde **birincil PKG yapılamayan STYME hastaları için** önemli bir reperfüzyon stratejisidir.
- Plasebo ile karşılaştırıldığında, belirtiler başladıktan sonra 6 sa içinde tedavi edilen **her 1000 hastada yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir.**
- **Yararlı etkiler yaşlılarda da görülmektedir:** belirtilerin başlamasından itibaren 12 sa içinde, ST yükselmesi veya dal bloğu ile başvuran 75 yaş üstü 3300 hastadan oluşan alt grupta fibrinolitik tedavi ile mortalite oranları belirgin olarak azalmıştır

Tedavi zamanı

- Hastane öncesi ve hastanede trombolizi karşılaştıran >6000 hastanın randomize edildiği çalışmaların analizinde, **hastane öncesi tedavi ile erken mortalitede belirgin (%17) azalma** gösterilmiştir
- Yirmi iki çalışmalık bir meta-analizde, **ilk 2 saat içinde** tedavi edilen hastalarda daha geç tedavi edilenlere göre çok daha fazla oranda bir mortalite azalması bulunmuştur.

Fibrinolizin zararları

- Fibrinolitik tedavi, **inmelerde** küçük ama anlamlı bir artışla ilişkilidir.
 - İnmelerin tamamı tedaviden sonraki ilk günde görülmektedir.
 - **Erken** inmeler büyük oranda **serebral kanamaya, geç** inmeler daha sıklıkla trombotik veya **emboliktir**
 - En son çalışmalarda, intrakraniyal kanama çalışmaya alınan tüm grubun %0.9-1.0'inde gerçekleşmiştir.
 - Majör serebral olmayan kanamalar (kan transfüzyonu gerektiren veya hayatı tehdit edici), tedavi edilen hastaların %4-13'ünde görülmektedir.
- **intrakraniyal kanamanın** belirgin **öngörücüleri** :
 - İleri yaş,
 - Düşük vücut ağırlığı,
 - Kadın cinsiyet,
 - Önceden serebrovasküler hastalık geçirmiş olmak ve
 - Başvuru sırasında sistolik ve diyastolik hipertansiyon,

Fibrinolitik ajanların karşılaştırılması

- **(tPA; alteplaz), streptokinaz ile karşılaştırıldığında**
 - 3 mega çalışmada (GISSI-2, ISIS-3 ve uluslararası)
 - her iki tedavi arasında mortalite açısından **fark yok..**
 - Hemorajik inme oranları eşit tPA' da biraz daha fazla iskemik inme..(%1,3&%1)
 - tedavi edilen her 1000 hastada, yalnızca birinin kalıcı nörolojik bozuklukla sonuçlandığı 3 ek inme pahasına, 10 daha az ölüm ile sonuçlanmıştır.
- **Çift bolus r-PA (reteplaz) hızlandırılmış tPA'ya göre**
 - uygulama kolaylığı dışında herhangi bir avantaj sağlamamaktadır (GUSTO-3)
- **Tek bolus, vücut ağırlığına göre ayarlanmış TNK-tPA (tenekteplaz)**
 - 30 günlük mortalitede tPA'ya eş değerdir, (ASSENT-2)
 - serebral olmayan kanama oranı belirgin olarak daha düşüktür ve
 - daha az kan transfüzyonu ihtiyacı gerektirir
- **Hastane öncesi dönemde**
 - bolus fibrinolitik tedavi (**tenekteplaz**) kullanımı daha kolaydır.

Fibrinolitik ajanların karşılaştırılması

Bugüne kadar yapılan çalışmaların
ortak sonucu

hangi trombolitik ilaç seçilirse
seçilsin,

asıl yararın ilacın erken verilmesine
bağlı olduğudur.

TROMBOLİTİKLER ARASINDA FARK
YOKTUR !!

Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları

Tablo 13 Fibrinolitik tedavi kontrendikasyonları

Kesin
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları.
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde).
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında).
Aort diseksiyonu.
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).
Göreceli
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak.
Oral pıhtıönlere tedavi.
Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada.
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
İlerlemiş karaciğer hastalığı.
Enfektif endokardit.
Aktif peptik ülser.
Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

AMI-Resüsitasyon engel mi??

Başarılı resüsitasyon fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon değildir.

Ancak, **resüsitasyona dirençli hastalarda** litik tedavi etkin değildir, kanamayı arttırır ve endike değildir.

Uzamış veya travmatik ancak başarılı resüsitasyon kanama riskini arttırır ve fibrinoliz için göreceli bir kontrendikasyondur.

Hemotoraks ve kardiyak tamponad litik sonrası **beklenen komplikasyonlar değildir.**

Fibrinolitik tedavi, eğer fibrinoliz uygulanabilecek **90 dk. içerisinde** ve İTT sonrası 120 dk. içerisinde **PKG yapılamayacaksa** ve kontrendikasyon yoksa belirtilerin başlangıcından sonraki **12 sa içerisinde** önerilmektedir

Hasta ne kadar geç başvurursa
(özellikle 6 sa sonra),
birincil PKG için nakletmeyi (fibrinolitik tedavi
yerine) o kadar fazla düşünmek gerekir,
çünkü fibrinolizin etkinliği ve klinik yararı zaman
içerisinde giderek azalır ve geç başvurularda
birincil PKG'ye nakil için kabul edilebilir gecikme
süreleri uzar.

Tablo 15 Fibrinolitik ajanların dozları

	Başlangıç tedavisi	Özel kontrendikasyonlar
Streptokinaz (SK)	1.5 milyon ünite / 30-60 dk. içinde i.v.	Daha önce streptokinaz veya anistreplaz kullanımı
Alteplaz (tPA)	15 mg i.v. bolus 0.75 mg/kg/ 30 dk. (50 mg'a kadar) daha sonra 0.5 mg/kg, 60 dk. içinde i.v. (35 mg'a kadar)	
Reteplaz (r-PA)	30 dk. arayla 10 ünite + 10 ünite i.v. bolus	
Tenekteplaz (TNK-tPA)	Tek bir i.v. bolus olarak: <60 kg ise 30 mg 60-70 kg ise 35 mg 70-80 kg ise 40 mg 80-90 kg ise 45 mg ≥90 kg ise 50 mg	

Streptokinaz Tedavisi

- Hasta daha önce STK tedavisi aldıysa;
 - 5 gün ile 2 yıl içinde tekrar kullanılmamalıdır
- **1.5 milyon Ü SK**, 100 ml serum fizyolojik veya %5 dekstroz içinde eritilmeli ve bu miktar infüzyon pompası ile **30-60 dakikada** verilmelidir.
 - Hızlı verilmesi, reperfüzyon şansını arttırırken, hipotansiyon riskini de arttırır.
- Aynı venöz yoldan başka hiçbir ilaç verilmemelidir. Hipotansiyon olduğu takdirde
 - infüzyon hızı %25-50 azaltılmalı,
 - Sistolik kan basıncı 90 mmHg altına inerse, ilaç kesilerek gerekiyorsa sadece serum fizyolojik verilmelidir.
 - Akut Mİ tedavisinde SK ile birlikte, nitrogliserin, İV betabloker ve ACE inhibitörleri de verilebilir fakat, bu ilaçlar hipotansiyon riskini arttırabilecekleri için hipertansiyon ve KKY bulunmayan vakalarda, SK infüzyonu bittikten sonra veya kan basıncı stabil olunca verilmelidir.

t-PA Tedavisi

- İlk olarak **15 mg** t-PA IV **bolus** olarak verilir
- Ardından 0.75 mg/kg (maksimum **50 mg**) **30 dakikada**,
- Ardından 0.50 mg/kg (maksimum **35 mg**) **60 dakikada** infüzyon pompası ile verilir. İlacın verilmiş süresi 90 dakika, maksimum doz da 100 mg'dır.

Fibrinoliz başarılı mı?

- 60-90 dk.'da ST-segment yüksekliğinde >%50 azalma;
- Tipik reperfüzyon aritmisi (idiyoventriküler ritm, nonsustained VT)
- Göğüs ağrısının kaybolması

Fibrinoliz sonrası anjiyografi

Litik tedavinin başlatılmasını takiben, hastalar bir **PKG merkezine nakil** edilmelidir

Başarısız fibrinoliz olgularında veya **ST-segmentinde tekrar yükselme** ile birlikte reenfarktüs ya da re-oklüzyon kanıtı olması durumunda, hasta acil anjiyografi ve **kurtarıcı PKG'ye alınmalıdır**

Fibrinolizin başarılı olduğu düşünülse de kontrendikasyon yoksa rutin **erken anjiyografi stratejisi** önerilmektedir.

«farmakoinvaziv tedavi»

2. Akut Pulmoner Embolide trombolitik

Yararlı mı?

- UFH ile tek başına antikoagülasyona göre trombolitikler **pulmoner perfüzyonu** çok daha çabuk düzenlerler,
- Pulmoner obstrüksiyonun kalkması **pulmoner arter basıncını ve direncini düşürür** ve **sağ ventrikül fonksiyonlarında düzelmeye** neden olur..
- Hemodinamik yararları ilk birkaç günde uygulandığında görülmektedir..
- > %90 hasta trombolitik sonrası klinik ve **ekokardiyografik olarak 36 saat** içerisinde düzelirler..

Sağ ventrikül disfonksiyonu çok önemli

- Şok tablosu olsun veya olmasın hipotansiyon ile kendini gösteren hemodinamik bozukluk, PTE'li olguların %5-10'unda mevcuttur.
- Akut PTE'de ekokardiyografi yapılan olguların %30-50'sinde sağ ventrikül disfonksiyonu saptanır.
- Hemodinamik bozukluğu olmayan hastalarda saptanan sağ ventrikül disfonksiyonu kötü prognozun göstergesidir.

Litikler arası fark ?

Retepulse, desmoteplase ve rTPA (alteplase)
hemodinamik sonuçlar aynı ..

LİTİKLER ARASI FARK YOK..

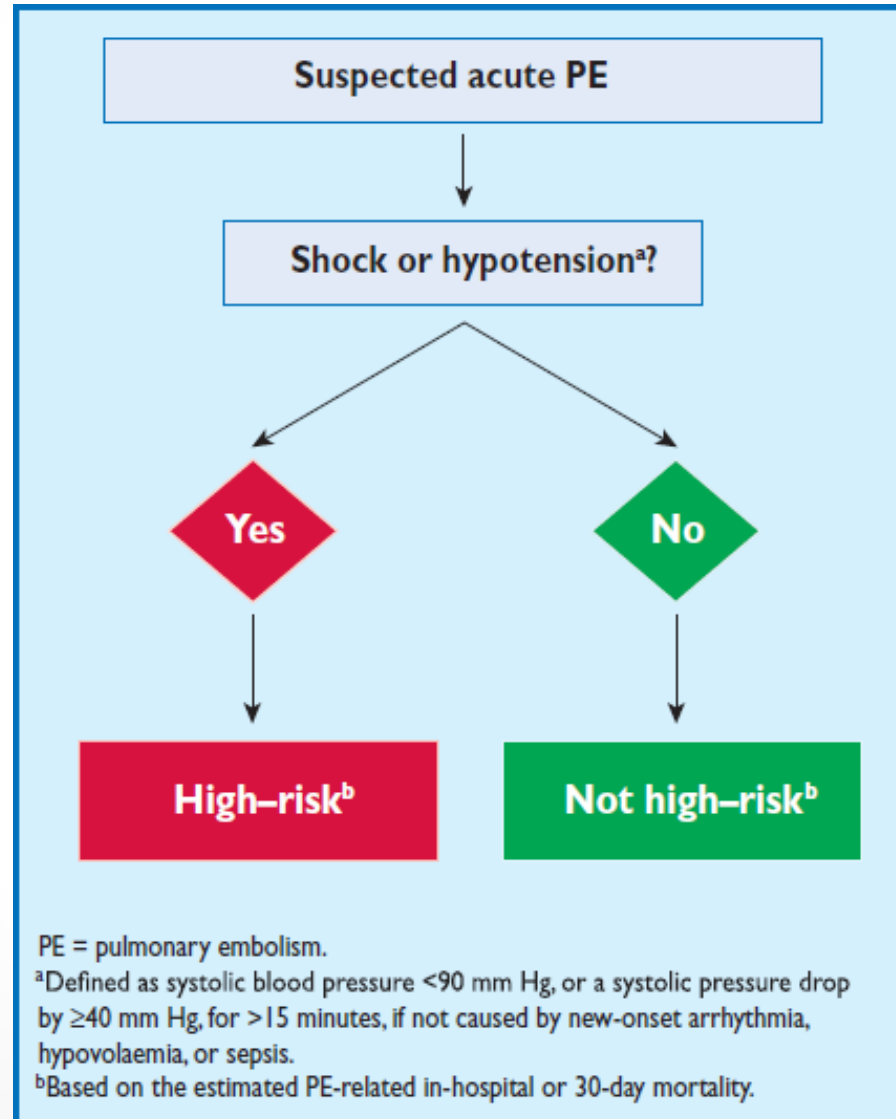
Tenecteplase ise intermediate-risk PE' de denenmekte
... çalışma sürüyor..

Ne zaman verilmeli – süre ?

- En çok yarar ilk 48 saat içerisinde başlanırsa ..
- Fakat semptom başlangıcından 6-14 gün arasında verilebileceği ve yararlı olabileceği unutulmamalı ..

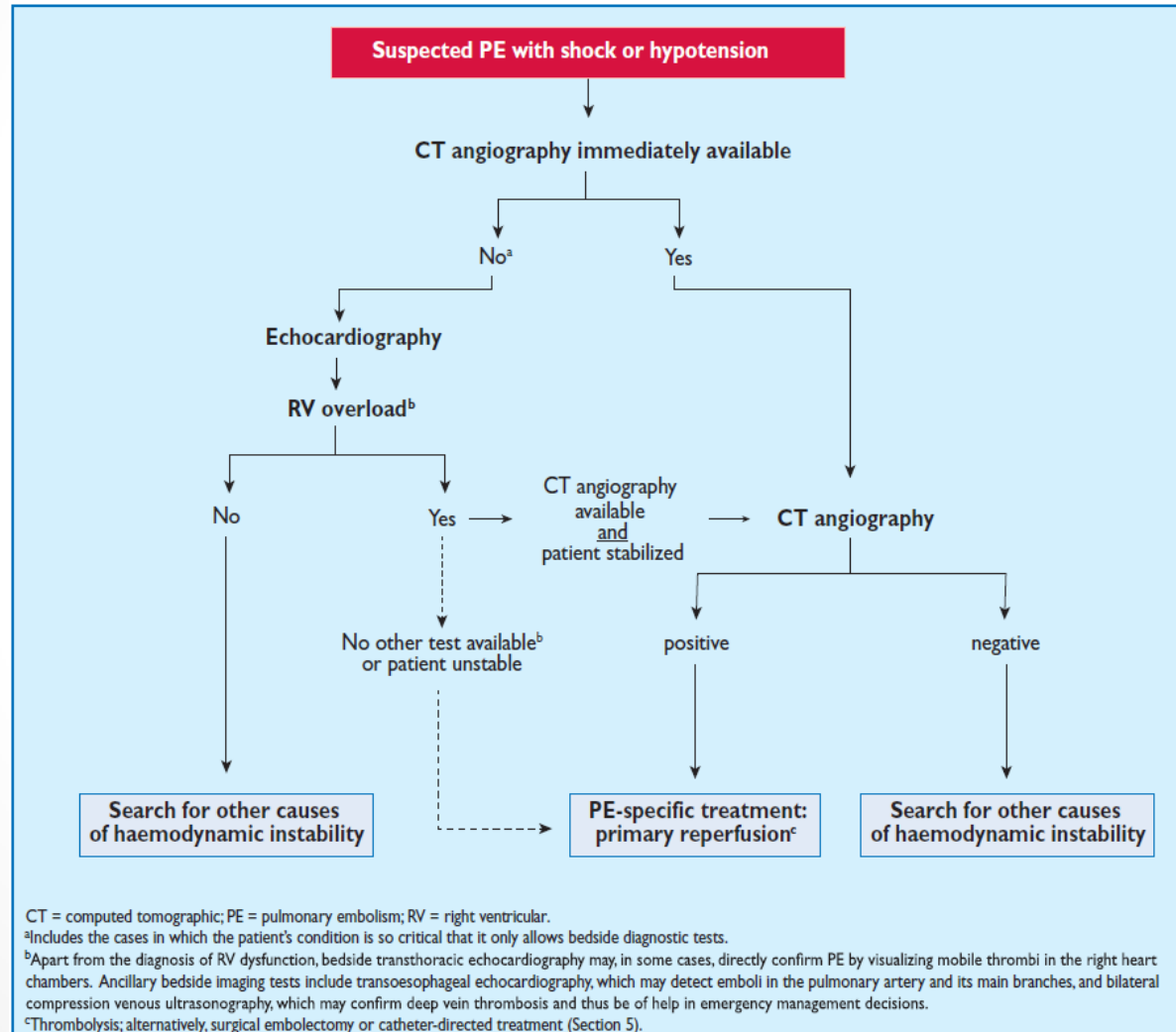
PE' de risk belirleme

2014 ESC kılavuz



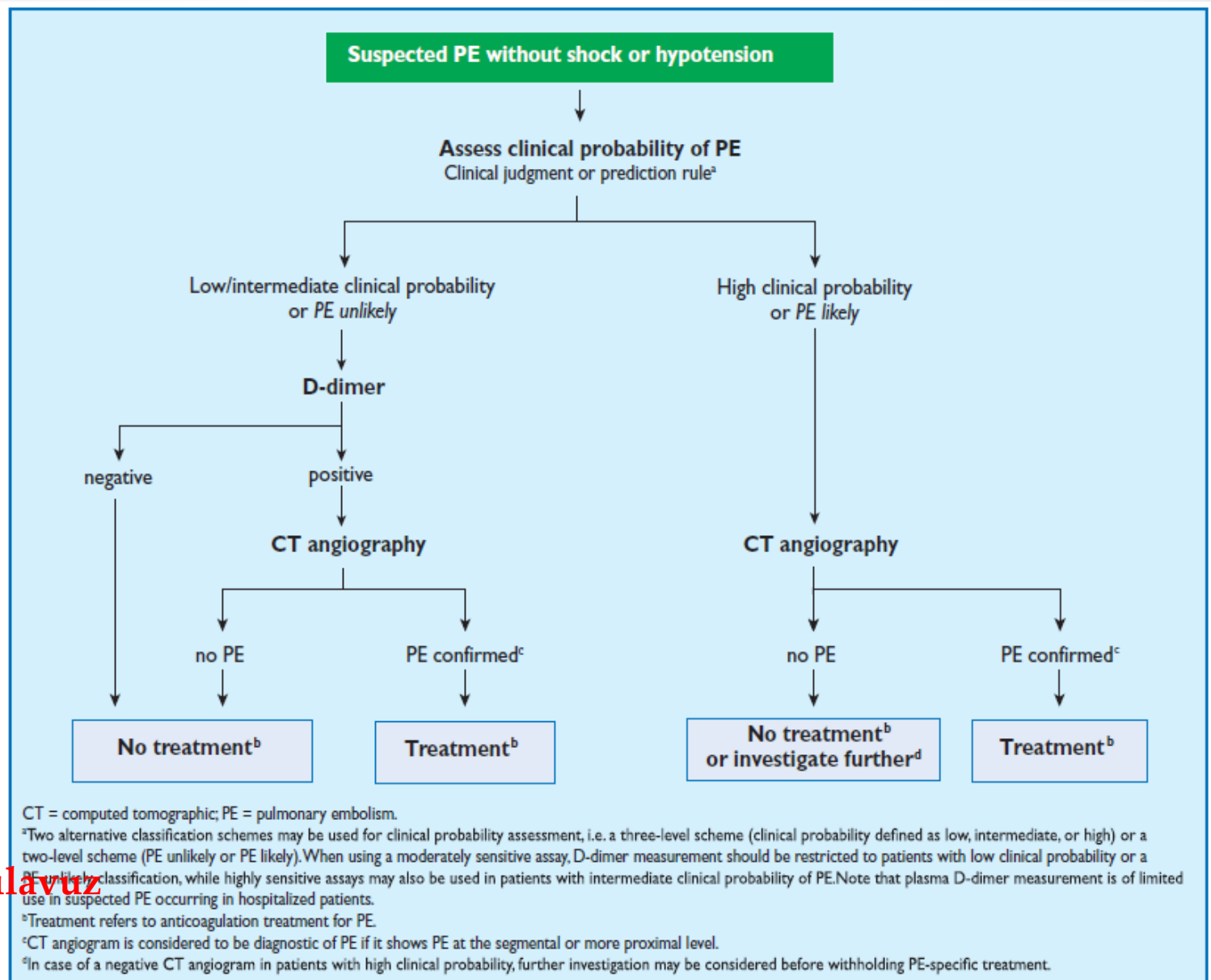
Yüksek şüpheli PE – şok veya hipotansiyonla başvuruda algoritm

Figure 3



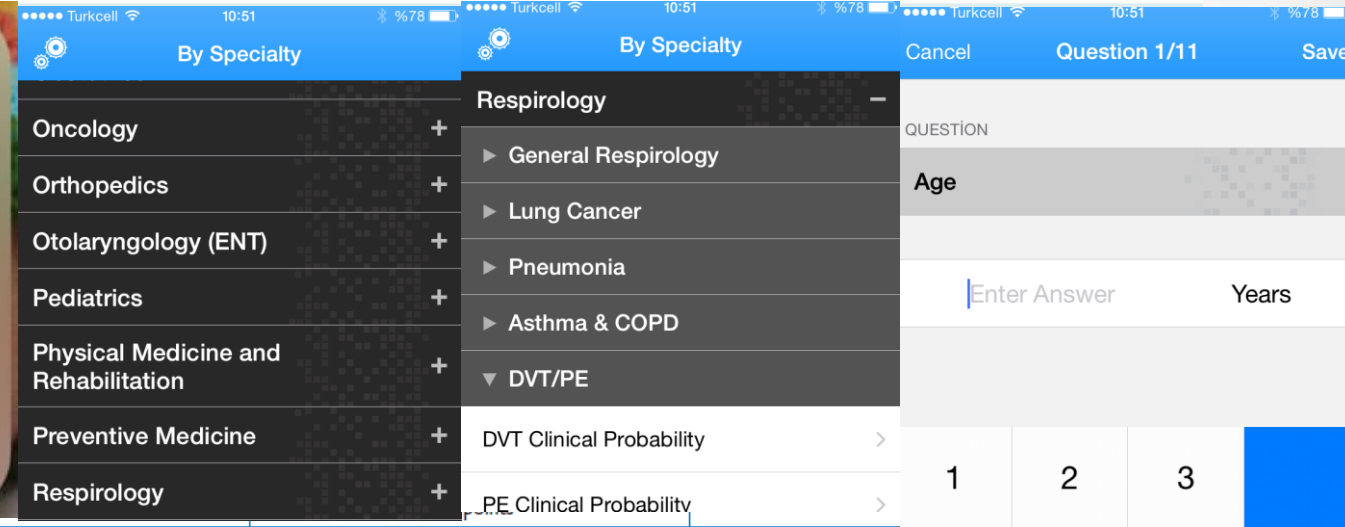
Yüksek risk olmayan PE' de tanısal algoritm

Figure 4



Orijinal ve basitleştirilmiş PESI (PE severity index)





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%)

Table 8 Imaging and laboratory tests^a for prediction of early^b mortality in acute PE

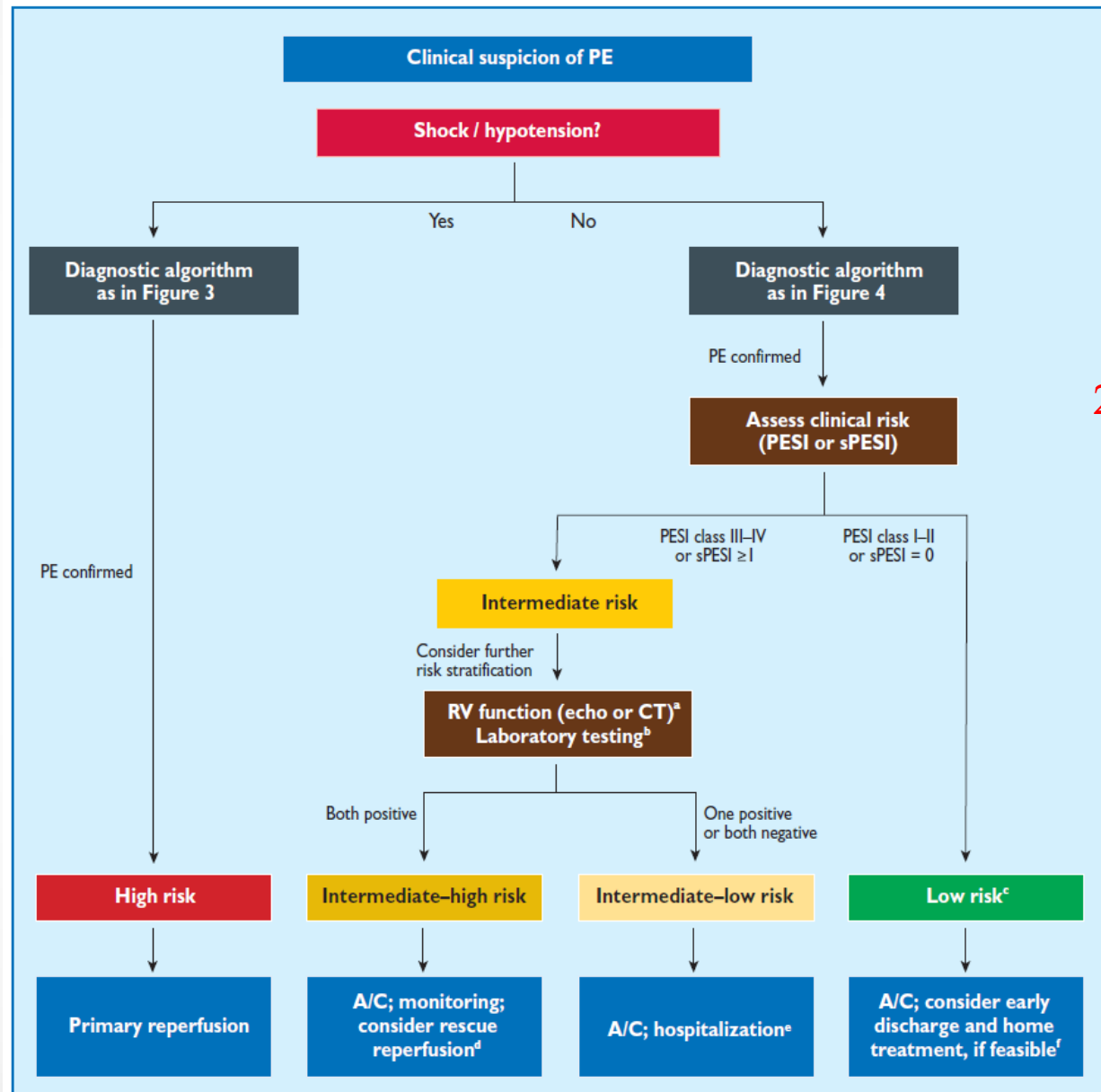
Test or biomarker	Cut-off value	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	OR or HR (95% CI)	No. patients	Study design (reference)	Remarks
Echocardiography	Various criteria of RV dysfunction	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2.4 (1.3–4.3)	1249	Meta-analysis 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 ^{234e}	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 ^{76e}	
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 ^{244e}	

Akut PE' de erken mortalite riskine göre hastaların klasifikasyonu

Table 9 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 $\geq 1^a$	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	

Akut PE' de risk tabanlı tedavi stratejisi



2014 ESC kılavuz

Bazı tanımlar kafalar karışmasın !!

- AHA → Masif, submasif

We propose the following definition for *massive PE*: Acute PE with sustained hypotension (systolic blood pressure <90 mm Hg for at least 15 minutes or requiring inotropic support, not due to a cause other than PE, such as arrhythmia, hypovolemia, sepsis, or left ventricular [LV] dysfunction), pulselessness, or persistent profound bradycardia (heart rate <40 bpm with signs or symptoms of shock).

- ECC → yüksek risk, orta-yüksek, orta-düşük risk diyor

Table 9 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	

Kime verilmeli ?

- 1. Hemodinamik olarak anstabil hastalar (figure 3 yüksek risk hastalar)

Table 9 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 $\geq 1^a$	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	

Submasif embolide verilsin mi ?

Table 6. Mortality Rates for Acute PE From Published Results of Registries and a Publicly Available Database (HCUP-NIS)

Source	Year	N	Follow-Up	Mortality Rate, %			
				Massive PE	Submassive PE	Massive PE Given Lytic	Submassive PE Given Lytic
MAPPET ¹³⁸	1997	719	30	NA	9.6	NA	4.7
ICOPER ⁹	1999	2284	90	52.4	14.7	46.3	21
RIETE ^{71,139}	2007	6264	90	9.3	3.0	1.3	7.7
EMPEROR ¹⁴⁰	2008	1840	In-hospital	14.6	3.0	0	9.5
HCUP-2007 NIS ¹⁴¹	2007	146 323	In-hospital		3.5		NA

PE indicates pulmonary embolism; HCUP-NIS, Healthcare Cost and Utilization Program Nationwide Inpatient Sample; MAPPET, Management strategy And Prognosis of Pulmonary Embolism regisTry; NA, not available; ICOPER, International COoperative Pulmonary Embolism Registry; RIETE, Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica; and EMPEROR, Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real-wOrld Registry.

- **MORTALİTEDE %30 RÖLATİF AZALMA YANI VERELİM !!**

Kime verilmeli ?

- 2. Hemodinamik olarak anstabil olmayan hastalar (intermediate-high risk hastalar)

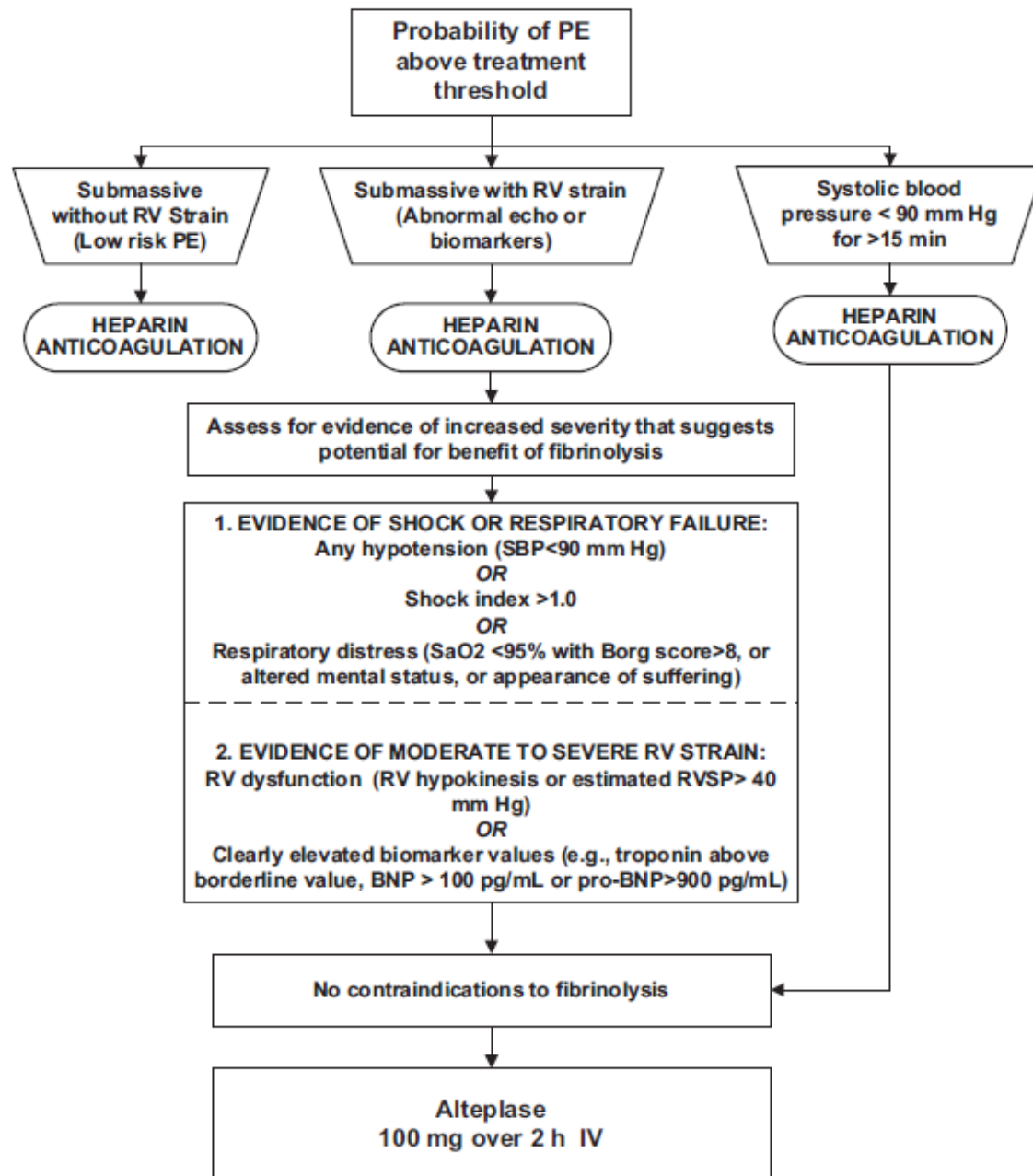
Table 9 Classification of patients with acute PE based on early mortality risk

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI $\geq 1^a$	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	
Low		-	-	Assessment optional; if assessed, both negative ^e	

- Diger bir randomize^{*} çalışmada da interemediate risk tüm hastalarda LMWH & tenecteplase ve plebeo & LMWH karşılaştırıldı ve daha az olumsuz taburculuk, daha iyi fonksiyonel kapasite ve daha yüksek yaşam kalitesi (3 ay) sağlandı

*

Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014.



2011 AHA
kılavuz

PE-Trombolitik tedavi zarar?

Alternatif ?

- İntrakraniyal kanama 1.9% - 2.2%.
- İleri yaş, ek hastalık kanama riskini arttırıyor
 - PEITHO çalışmasında intermediate-yüksek risk hasta grubunda tenecteplaz 2%, placebo %0,2
- Majör **non-intrakraniyal kanama tenecteplaz** & placeboya göre **anlamlı oranda fazla** (6.3% vs. 1.5%; P , 0.001).
- Aynı oranlar azaltılmış doz rTPA (121 hasta) ve masif embolili hemodinamik instabil 118 hasta ile yapılan çalışmalarda da mevcut..
- Lokal, katater yardımıyla ve ya USG yardımıyla daha düşük dozlar uygulanark bu kanama oranları azaltılabilir ??

Tablo 1. Masif PTE'de trombolitik tedavi*

İlaç	Elde edilme şekli	Plazma yarılanma süresi (dk)	Yükleme dozu	İnfüzyon dozu	Önerilen tedavi süresi
SK	C grubu β hemolitik streptokok	18 – 25	250000 IU, 30 dk	100000 IU/saat	24 saat
UK	İnsan idrarı, insan embriyonu, böbrek hücre kültürü	13 – 20	4400 IU, 10 dk	4400 IU/kg/saat	12 saat
rt-PA	Rekombinan DNA teknolojisi	2 – 6	Gerekmiyor	50 mg/saat	2 saat

* Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler.

SK: Streptokinaz UK: Ürokinaz rt-PA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

Trombolitik ve heparin kullanımı

- **STK ve ürokinaz** verilecekse **heparin** infüzyonu (UFH) **kesilmelidir, rTPA'** da heparin kesmeye **gerek yoktur**.
 - Hastaya LMWH başlanmışsa (günde iki doz verilecekse) → UFH son dozdan 12 saat sonra başlanmalıdır.
 - Hastaya LMWH başlanmışsa (günde tek doz verilecekse) → UFH son dozdan 24saat sonra başlanmalıdır.
- Önceden heparin başlanan ve trombolitik tedavi nedeni ile daha sonra kesilen hastalarda trombolitik ilaç infüzyonu tamamlandıktan sonra aPTT kontrolü yapılır
 - Daha önceden heparin başlanmamış hastalarda bu kontrole gerek yoktur
- aPTT normalin üst sınırının iki katından az ise; yükleme dozu yapılmaksızın 18 IU/kg/saat dozunda UFH tedavisine başlanmalıdır.
 - Eğer aPTT değeri söz edilen sınırı aşmış ise aPTT ölçümü her dört saatte bir tekrarlanmalı ve istenen değerine geldiğinde UFH tekrar başlanmalıdır.

Resüsitasyon ve trombolitikler

KAYNAK 1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Thrombolysis during Resuscitation for Out-of-Hospital Cardiac Arrest

Bernd W. Böttiger, M.D., Hans-Richard Arntz, M.D.,
Douglas A. Chamberlain, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Ann Belmans, M.Sc.,
Thierry Danays, M.D., Pierre A. Carli, M.D., Jennifer A. Adgey, M.D.,
Christoph Bode, M.D., and Volker Wenzel, M.D., M.Sc.,
for the TROICA Trial Investigators and the European Resuscitation
Council Study Group*

TROICA-metodoloji

- Çift kör, multisenter, randomize kontrollü, **2008** yılı
- Hastane dışı kardiyak arrest → **KPR ve tenekteplaz** veya placebo ,
- Birincil sonlanım:
 - 30 günlük yaşamda kalım,
- İkincil sonlanım:
 - hastane yatış,
 - spontan dolaşıma geri dönüş,
 - taburculuk ve
 - nörolojik outcome ..

TROICA-Bulgular

- 1050 hasta alımı,
 - 525 tenekteplaz, 525 plesebo, hastalar benzer profillere sahip,
- **Primer sonlanım** olan 30 günlük yaşam beklentisinde gruplar arasında **fark yok**,
 - (14.7% vs. 17.0%; $P = 0.36$; relative risk, 0.87; 95% confidence interval, 0.65 to 1.15)
- **İkincil sonlanım** noktalarında **fark yok**,
 - Hastaneye yatış (53.5% vs. 55.0%, $P = 0.67$),
 - ROSC (55.0% vs. 54.6%, $P = 0.96$)
 - 24 saat hayatta kalım (30.6% vs. 33.3%, $P = 0.39$),
 - Hastaneden taburculuk (15.1% vs. 17.5%, $P = 0.33$)
 - Nörolojik outcome ($P = 0.69$).
- **Trombolitik** grubunda anlamlı oranda **kanama fazla**
..

TROICA-SONUÇ

- Kardiyak arrest vakalarında trombolitik rutin olarak kullanılmamalıdır..

KAYNAK 2

Jerrold H. Levy, M.D., F.A.H.A., F.C.C.M., Editor

Cardiac Resuscitation and Coagulation

Joseph L. Weidman, M.D., Douglas C. Shook, M.D., Jan N. Hilberath, M.D.

- CPR trombolitik ve heparinle tedavi edilen **8 çalışmanın derlendiği** derleme;
 - Spontan dolaşıma dönüş (**ROCS**),
 - 24 saat hayatta kalım,
 - hastaneden taburculuk ve uzun dönemli nörolojik fonksiyonlar açısından **trombolitik grubunun daha iyi olduğu**
- **Sonuç:** Kardiyak arrestte trombolitiğin potansiyel yararları açısından prospektif multisenter randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var ...

KAYNAK 2 – 2. ÖNERİ

Sadece **kardiyak arreste neden olarak
masif pulmoner emboli şüpheli hastalar**
da KPR esnasında trombolitik yararlı olabilir..

Bakalım yararlı mı ?

PE-KPR ve trombolitik

Impact of Rescue-Thrombolysis during Cardiopulmonary Resuscitation in Patients with Pulmonary Embolism

Fikret Er^{1*}, Amir M. Nia¹, Natig Gassanov¹, Evren Caglayan¹, Erland Erdmann¹, Uta C. Hoppe^{1,2}

¹ Department of Internal Medicine III, University of Cologne, Cologne, Germany, ² Center for Molecular Medicine, University of Cologne (CMMC), Cologne, Germany

Abstract

Background: Cardiac arrest in patients with pulmonary embolism (PE) is associated with high morbidity and mortality. Thrombolysis is expected to improve the outcome in these patients. However studies evaluating rescue-thrombolysis in patients with PE are missing, mainly due to the difficulties of clinical diagnosis of PE. We aimed to determine the success influencing factors of thrombolysis during resuscitation in patients with PE.

Methodology/Principal Findings: We analyzed retrospectively the outcome of 104 consecutive patients with confirmed (n=63) or highly suspected (n=41) PE and monitored cardiac arrest. In all patients rtPA was administrated for thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. In 40 of the 104 patients (38.5%) a return of spontaneous circulation (ROSC) could be achieved successfully. Patients with ROSC received thrombolysis significantly earlier after CPR onset compared to patients without ROSC (13.6 ± 1.2 min versus 24.6 ± 0.8 min; $p < 0.001$). 19 patients (47.5%) out of the 40 patients with initially successful resuscitation survived to hospital discharge. In patients with hospital discharge thrombolysis therapy was begun with a significantly shorter delay after cardiac arrest compared to all other patients (11.0 ± 1.3 vs. 22.5 ± 0.9 min; $p < 0.001$).

Conclusion: Rescue-thrombolysis should be considered and started in patients with PE and cardiac arrest, as soon as possible after cardiac arrest onset.



Contents lists available at ScienceDirect

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation



Letter to the Editor

Effectiveness of thrombolysis for massive pulmonary embolism with an atrial septal defect

American Journal of Emergency Medicine 33 (2015) 132.e3–132.e4



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem



Case Report

Successful resuscitation with thrombolysis of pulmonary embolism due to thrombotic thrombocytopenic purpura during cardiac arrest[☆]



American Journal of Emergency Medicine (2013) 31, 453.e1–453.e3



The
American Journal of
Emergency Medicine
www.elsevier.com/locate/ajem

Case Report

Successful resuscitation with thrombolysis of a presumed fulminant pulmonary embolism during cardiac arrest

ago. Vital signs on presentation were heart rate 33 beats per minute, blood pressure 0/0 mmHg, and slow irregular breathing. Cardiopulmonary resuscitation, epinephrine was

Low-dose tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation due to massive pulmonary embolism: a case report and review of previously reported cases

David Václav Fred Hefer^a, Aman Munir^b and Hassan Khouli^c

Case Report

Successful Alteplase Bolus Administration for a Presumed Massive Pulmonary Embolism During Cardiopulmonary Resuscitation

Annals of Pharmacotherapy
47(12) 1730–1735
© The Author(s) 2013
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028013508644
aop.sagepub.com
 SAGE

Rathasen Prom, PharmD¹, Ryan Dull, PharmD, BCPS², and
Bethany Delk, PharmD, BCPS, CPP¹



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem



Case Report

Thrombolysis after initially unsuccessful cardiothrombolysis in presumed pulmonary embolism

Varis Operasyonu Sonrası Masif Pulmoner Emboli'de Trombolitik Tedavi

Thrombolytic Treatment of Massive Pulmonary Embolism as a Complication of Varicose Vein Surgery

Berk Ozkaynak¹, Nihan Kayalar¹, Adil Polat¹, Bülent Mert¹, Funda Gümüş², Mustafa Bora Forsak³, Seçkin Sanoğlu¹,

American Journal of

Case Report



Contents

American Jour

journal homepage

Case Report

Massive pulmonary embolism and therapy in a patient with recent glioblastoma multiforme ☆

Good neurological recovery after rescue thrombolysis of presumed pulmonary embolism despite prior 100 minutes CPR

Jiang-Ping Wu¹, Dan-Yan Gu², Sheng Wang¹, Zhen-Jun Zhang¹, Jian-Cang Zhou², Rui-Feng Zhang³

¹Department of Emergency Medicine, The Second People's Hospital of Yiwu City, Yiwu 322002, China; ²Department of Critical Care Medicine,

³Department of Respiratory Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

Correspondence to: Dr. Jian-Cang Zhou, Department of Critical Care Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China. Email: jiancangzhou@hotmail.com.

Chinese Journal of Emergency Medicine 33 (2015) 132.e1–132.e2



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem



Review

Evidence-based diagnosis and thrombolytic treatment of cardiac arrest or periarrest due to suspected pulmonary embolism ☆☆☆



KAYNAK 3



ELSEVIER

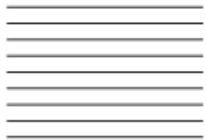
The Journal of Emergency Medicine, Vol. 47, No. 6, pp. 729–735, 2014

Copyright © 2014 Elsevier Inc.

Printed in the USA. All rights reserved

0736-4679/\$ - see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.06.041>



Brief Reports



CrossMark

**CLINICAL FEATURES, RISK FACTORS, AND TREATMENT EXPERIENCE: A REVIEW
OF 74 PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
COMPLICATED BY VENTRICULAR FIBRILLATION**

Metodoloji

- STEMI + VF 74 adet KPR hastası,
 - 26 hasta kurtarıcı trombolizis, (litik veya PCI)(DENEY GRUBU)
 - 48 hasta kontrol grubu trombolizis yok ..
- Bulgular:
 - Mortalite hızı deney grubunda %15, 38, kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük (%37, 50) ($p < 0.05$).
 - Kanama hızı %34.62 (n=9)
 - Kurtarıcı trombolizis mortaliteyle negatif yönde korele (regresyon/OR: 1942/0, 143)
- **Sonuç: Kurtarıcı trombolizis + KPR + defibrilasyon = STEMI-VF hastalarında yararlıdır.**

KAYNAK 4



CLINICAL SCIENCE

Comparing percutaneous coronary intervention and thrombolysis in patients with return of spontaneous circulation after cardiac arrest

- Amaç: STE trombolizis araştırmak
- Bulgular: 7
- Tüm çalışn
- **Hastanede ve trombo artış sağla**
- PCI ve trom hızı ve nöro

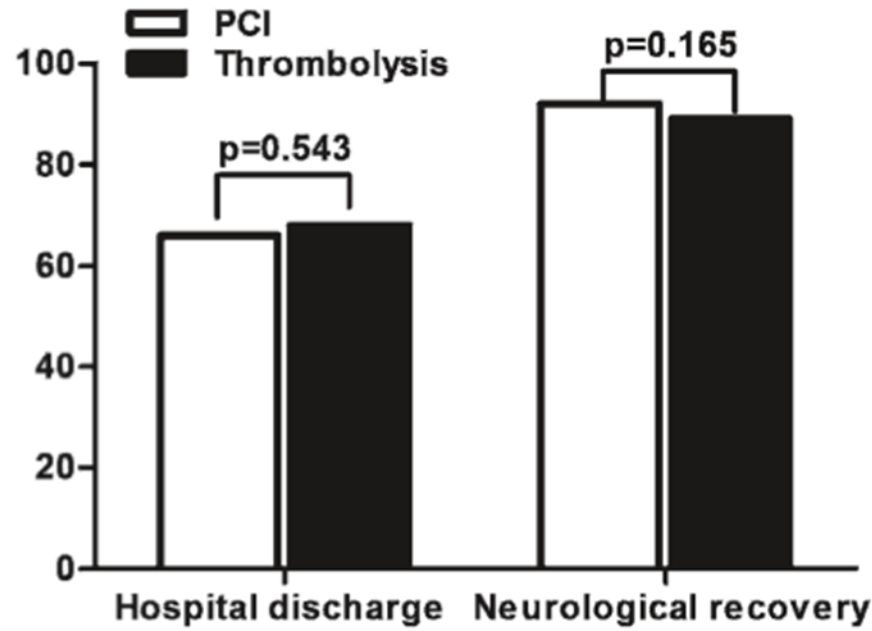


Figure 5 - Comparison of the hospital discharge and neurological recovery rates between the PCI and thrombolysis groups Left: Comparison of the hospital discharge rates between the PCI and thrombolysis groups ($p=0.543$) Right: Comparison of the neurological recovery rates between the PCI and thrombolysis groups ($p=0.165$).

PCI ve
rını

nmuş,
ştırmış,
İ ($p,0.001$)
rılı oranda

aburculuk
arısı yok ..

Sonuç 1

- 1. STEMI hastalarında **öncelikli olarak PCI tercih edilmelidir....Birincil PKG'nin hastane içi fibrinolize üstündür.**
 - **PKG ile ilişkili gecikme 120 dk.'**a kadar ise, **PKG'nin** fibrinolitik tedaviye göre **yararı daha fazla,**
- 2. 120 dk. içinde birincil **PKG uygulanamayacaksa, fibrinolitik tedavi önceliklidir ..**
 - Belirtilerin başlamasından sonra ilk 120 dk. içinde verilebiliyorsa
 - Özellikle transfer süresi uzayacaksa hastane öncesi
 - Yararlı etkiler yaşlılarda da var .. ihmal etmeyelim ..
- 3. Nörolojik bozuklukla sonuçlandığı 3 ek inme pahasına, **10 daha az ölüm – vermekten çekinme !!**
 - Majör kanama: intrakraniyal kanama %0.9-1.0'inde

Sonuç 2

- 4. Trombolitik kontrendikasyonlarını bil !!
- 5. Trombolitikler Arasında Fark Yoktur !!
 - Asıl yararın AMI-CVO için ilacın erken verilmesine bağlıdır.
- 6. AMI' de → Fibrinoliz uygulanabilecek **90 dk. içerisinde** ve İTT sonrası 120 dk. içerisinde **PKG yapılamayacaksa** ve kontrendikasyon yoksa belirtilerin başlangıcından sonraki **12 sa içerisinde verilmelidir...**
 - «time is muscle»
- 7. Akut pulmoner embolide **yüksek risk + orta-yüksek risk hastalara (masif-submasif emboli) trombolitik verilmelidir.**
 - **yüksek riskli hastalar** : (Hipotansiyon + PESI klas III-IV + sağ ventrikül yüklenmesi veya CT anjiyoda ana pulmonerlerde emboli + biyomarker pozitifliği) ve
 - **Orta-yüksek risk hastalar**: (Normotansiyon + PESI klas III-IV + eko veya CT bulguları + biyomarker pozitifliği)

Sonuç 3

- 8. Resüsitasyon esnasında trombolitik kullanımıyla ilgili en destekli çalışma olan **TROICA çalışması**
 - Kardiyak arrest vakalarında **trombolitik rutin olarak kullanılmamalıdır..**
- 9. **Kardiyak arrestte neden olarak masif pulmoner emboli şüpheli hastalar da** KPR esnasında trombolitik yararlı olabilir..
- 10. Kurtarıcı trombolizis (PCI-trombolitik) + KPR + defibrilasyon = STEMI-VF hastalarında yararlıdır.
 - PCI ve tromboliz her ikiside hastaneden taburculuk hızı açısından ve nörolojik outcome açısından anlamlı oranda artış sağlamışlar. **İkiside aynı oranda etkindir (aralarında anlamlı fark bulunamamıştır)**

BİTTİ

SORU ??

YORUM ??

KATKI ??

s.kiyan77@gmail.com

