

Πνευμονική Εμβολή

Διάγνωση και Θεραπεία

Γιώργος Σταθόπουλος

Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ

Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο
«Ευαγγελισμός», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

2ετής Κύκλος

Μεταπτυχιακών

Μαθημάτων

Πνευμονολογίας 2006-7

ΠΓΝΝΘΑ «Σωτηρία»,

31/10/2007



Διάγνωση 1

Αλληλουχία διάγνωσης και θεραπείας ΠΕ

1. Ιστορικό, φυσική εξέταση, δοκιμασίες pre-test
 2. Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΠΕ
 3. Απόπειρα διάγνωσης ΕΒΦΘ - αποκλεισμού ΠΕ
 4. Θεραπευτική απόφαση εν αναμονή για οριστική διαγνωστική εξέταση - οριστική διάγνωση
 5. Εκτίμηση βαρύτητας - αναθεώρηση θεραπείας
 6. Παρακολούθηση για επιπλοκές
- Όπλα διάγνωσης (+) ή αποκλεισμού ΠΕ (-) χωρίς οριστική διαγνωστική εξέταση στα επείγοντα
 1. Εκτίμηση κλινικής πιθανότητας ΠΕ (+ ή -)
 2. Απεικόνιση κάτω άκρων (+)
 3. D-Dimers (-)
 4. Νοσηλεία/Θεραπεία/Αναμονή

Διάγνωση 2

Εκτίμηση αποτελεσμάτων εξετάσεων με γνώμονα κλινική πιθανότητα ΠΕ – V/Q, CTA/CTV

% PATIENTS WITH PROVEN PULMONARY EMBOLISM ⁴

V/Q Scan Probability	Clinical Suspicion for PE		
	High	Intermediate	Low
High	96	88	56
Intermediate	66	28	16
Low	40	16	4
Normal	0	6	2

PIOPED I 1990 ⁴

PIOPED II 2006 ^{2,3}

Table 5. Positive and Negative Predictive Values of CTA, as Compared with Previous Clinical Assessment.*

Variable	High Clinical Probability		Intermediate Clinical Probability		Low Clinical Probability	
	No./Total No.	Value (95% CI)	No./Total No.	Value (95% CI)	No./Total No.	Value (95% CI)
Positive predictive value of CTA	22/23	96 (78–99)	93/101	92 (84–96)	22/38	58 (40–73)
Positive predictive value of CTA or CTV	27/28	96 (81–99)	100/111	90 (82–94)	24/42	57 (40–72)
Negative predictive value of CTA	9/15	60 (32–83)	121/136	89 (82–93)	158/164†	96 (92–98)
Negative predictive value of both CTA and CTV	9/11	82 (48–97)	114/124	92 (85–96)	146/151†	97 (92–98)

Διάγνωση 3

Εκτίμηση κλινικής (pre-test) πιθανότητας ΠΕ

- Η σημαντικότερη πράξη που γίνεται κατά την αρχική εκτίμηση στο ΤΕΠ
- Καθορίζει διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση
- Έμπειροι γιατροί ικανότεροι από νεότερους στην εμπειρική εκτίμηση κλινικού ενδεχομένου ΠΕ ¹
- Εντούτοις, η συστηματική εκτίμηση της κλινικής πιθανότητας ΠΕ με καθιερωμένες κλίμακες είναι μακράν ανώτερη από την εμπειρική εκτίμηση, καθώς σχετίζεται πολύ πιο στενά με την πραγματική ύπαρξη ή όχι ΠΕ ^{2,3}
- Κριτήρια επικυρωμένα σε πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών

Διάγνωση 4

Κλίμακες εκτίμησης κλινικής (pre-test) πιθανότητας ΠΕ – **PIOPED I (1990)** ⁴

- Υποκειμενικό σύστημα αξιολόγησης
- Ασαφές
- Δέχτηκε μεγάλη κριτική
- Τα προβλήματα που δημιουργήθηκαν στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων της PIOPED I πιθανότατα οδήγησαν στην ανάπτυξη πιο συστηματοποιημένων μοντέλων αξιολόγησης

Διάγνωση 5

Κλίμακες εκτίμησης κλινικής (pre-test) πιθανότητας ΠΕ – Wells ⁵

Table 1. Model for Determining the Clinical Probability of Pulmonary Embolism, According to the Wells Score.*

Clinical Feature	Score
Clinical signs and symptoms of DVT (objectively measured leg swelling and pain with palpation in the deep-vein system)	3.0
Heart rate >100 beats/min	1.5
Immobilization for ≥3 consecutive days (bed rest except to go to bathroom) or surgery in previous 4 weeks	1.5
Previous objectively diagnosed pulmonary embolism or DVT	1.5
Hemoptysis	1.0
Cancer (with treatment within past 6 mo or palliative treatment)	1.0
Pulmonary embolism likely or more likely than alternative diagnoses (on the basis of history, physical examination, chest radiography, ECG, and blood tests)	3.0

0-1 Χαμηλής

2-6 Μέσης

7-12.5 Υψηλής

* Data are from Wells et al.²⁴ The condition of patients is scored according to the following criteria: less than 2.0, low probability; 2.0 to 6.0, moderate probability; and more than 6.0, high probability. DVT denotes deep venous thrombosis, and ECG electrocardiography.

Διάγνωση 6

Κλίμακες

εκτίμησης

κλινικής

(pre-test)

πιθανότητας

ΠΕ –

Geneva &

Modified

Geneva

(COPD) ^{6,7}

0-4 Χαμηλής

5-8 Μέσης

9-16 Υψηλής

Table 1. The Geneva Score and the Modified Geneva Score*

Variable	Score
Age	
60–79 y	1
>79 y	2
Previous PE or deep venous thrombosis	2
Recent surgery (replaced by malignant disease in the modified Geneva score)	3
Pulse rate >100 beats/min	1
Paco₂	
<36 mm Hg	2
36–39 mm Hg	1
Pao₂	
<50 mm Hg	4
50–60 mm Hg	3
61–72 mm Hg	2
73–83 mm Hg	1
Findings on chest radiography	
Platelike atelectasis	1
Elevation of hemidiaphragm	1

* The original Geneva score is discussed in reference 1. A score of 0 to 4 indicates low risk for PE, a score of 5 to 8 indicates intermediate risk, and a score of 9 to 16 indicates high risk. PE = pulmonary embolism.

Διάγνωση 7

Κλίμακες εκτίμησης κλινικής (pre-test) πιθανότητας ΠΕ – **Miniati** ⁸

≥ 1 σύμπτωμα

- Οξεία δύσπνοια
- Θωρακικός πόνος
- Λιποθυμικό επεισόδιο

+

≥ 1 σημείο

- ΗΚΓ σημεία κάμψης RV (αναστροφή T σε δεξιές προκάρδιες, S1Q3/S1Q3T3, νέο RBBB, εικόνα ψευδοεμφράγματος, S1S2S3)
- Ολιγαιμία (Westermarck's)
- Αποκεφαλισμός πυλαίας αρτηρίας
- Έμφρακτό (Humpton's)

Διάγνωση 8

Κλίμακες εκτίμησης κλινικής (pre-test) πιθανότητας ΠΕ – Ποιά να χρησιμοποιήσω?

- Πάντα την ίδια όλοι οι εργαζόμενοι στο ίδιο τμήμα
- Η μεγαλύτερη σύγχρονη μελέτη (PIOPED II) χρησιμοποίησε την κλίμακα Wells χωρίς να είναι ή ανώτερη (πιθανά καλύτερη η Miniati) – πιο εύκολη και αναπαραγωγίμη

Clinical
Probability

PE (%)

	PIOPED I ⁴	Wells ⁵	Geneva ⁶	Modified Geneva ⁷	Miniati ⁸
Low (0–20%)	14	3.4	10	3.2	0.06
Moderate (21–79%)	30	27.8	38	38.6	46
High (>80%)	87	78.4	81	75	97

Διάγνωση 9

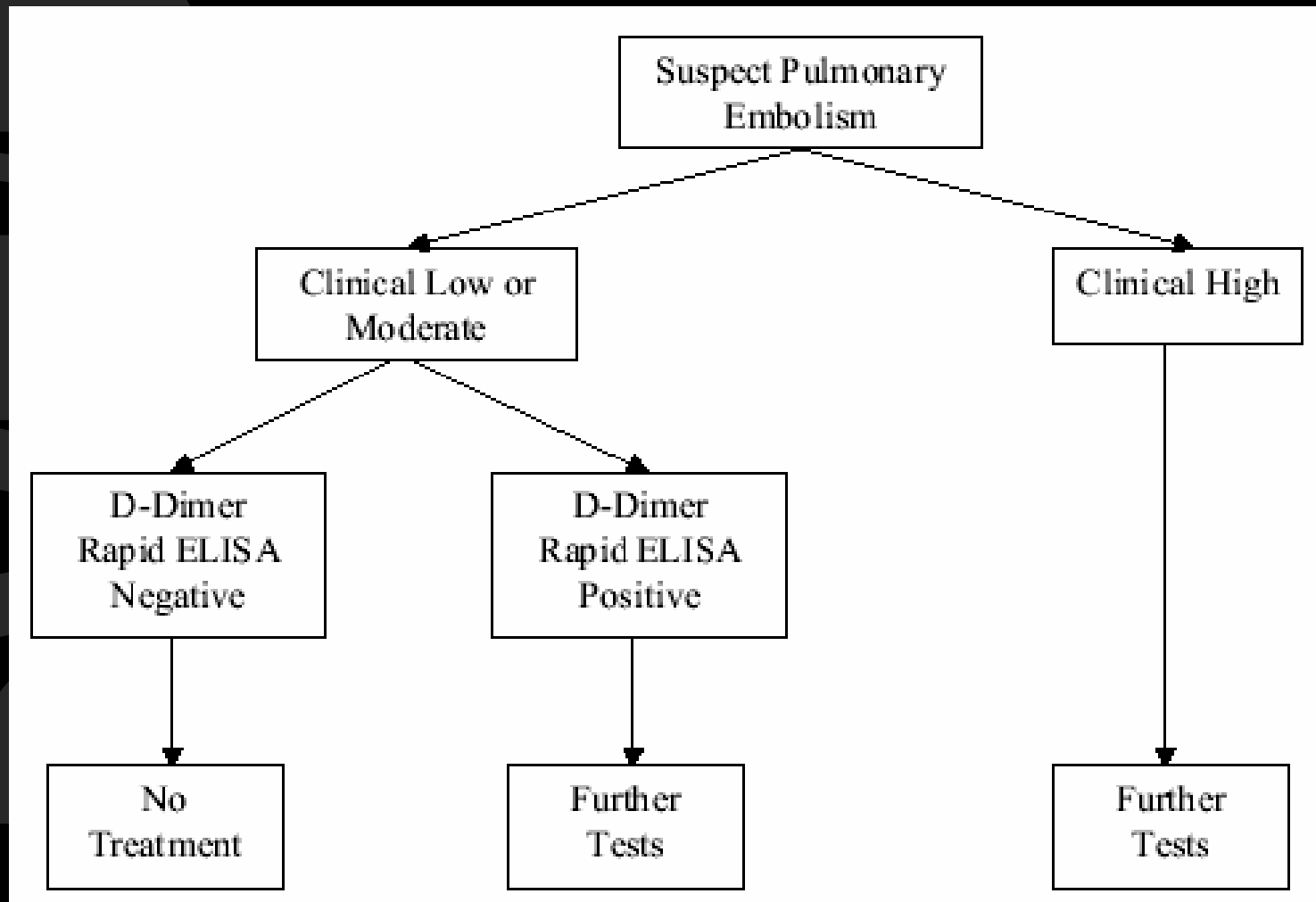
Χαμηλή/μέση κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ

– Πιθανότητα ΠΕ 4-15 / 29-38 %

- Τα αρνητικά D-Dimers πιθανότατα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αποκλεισμό ΠΕ σε ασθενείς με χαμηλή/μέση κλινική πιθανότητα ΠΕ (0,4-2 / 5 %)
 - Μόνο με rapid ELISA
 - Μόνο όταν έχει γίνει αντικειμενικός προσδιορισμός κλινικής πιθανότητας
- Προαιρετικά μπορεί να γίνει απεικόνιση του φλεβικού δικτύου των κάτω άκρων
- Καμία άλλη μέθοδος D-Dimers (Latex, SimplyRed) δεν μπορεί να αποκλείσει ΠΕ/ΕΒΦΘ προς το παρόν

Διάγνωση 10

Χαμηλή/μέση κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ –
Αρνητικά D-Dimers-Πιθανότητα ΠΕ 0,4-2 / 5 %



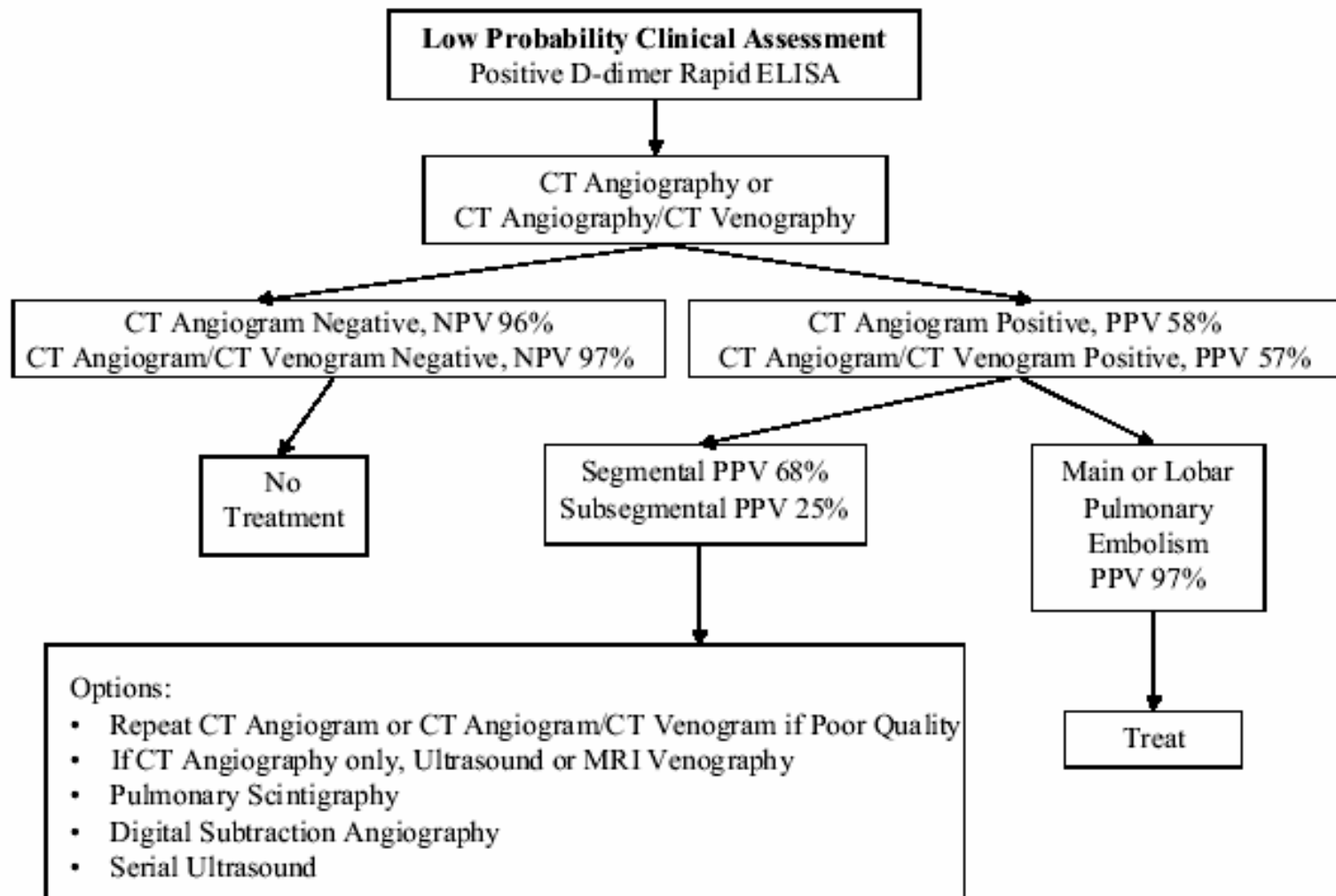
Διάγνωση 11

Χαμηλή/μέση κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ –
Θετικά D-Dimers

- Εξέταση εκλογής η CTA ± CTV (όχι θεραπεία εν αναμονή)
- CTA αρνητική: NPV 96/89 %
- CTA+CTV αρνητική: NPV 97/92 %
 - Όχι θεραπεία
- CTA θετική: PPV 58/92 %
- CTA+CTV θετική : PPV 57/90 %
 - Μέση: Θεραπεία. Χαμηλή:
- CTA θετική (κύριος ή λοβαίος κλάδος ΠΑ): PPV 97 %
- CTA θετική (τμηματικός κλάδος ΠΑ): PPV 68 %
- CTA θετική (υποτμηματικός κλάδος ΠΑ): PPV 25 %
 - Περαιτέρω εξετάσεις

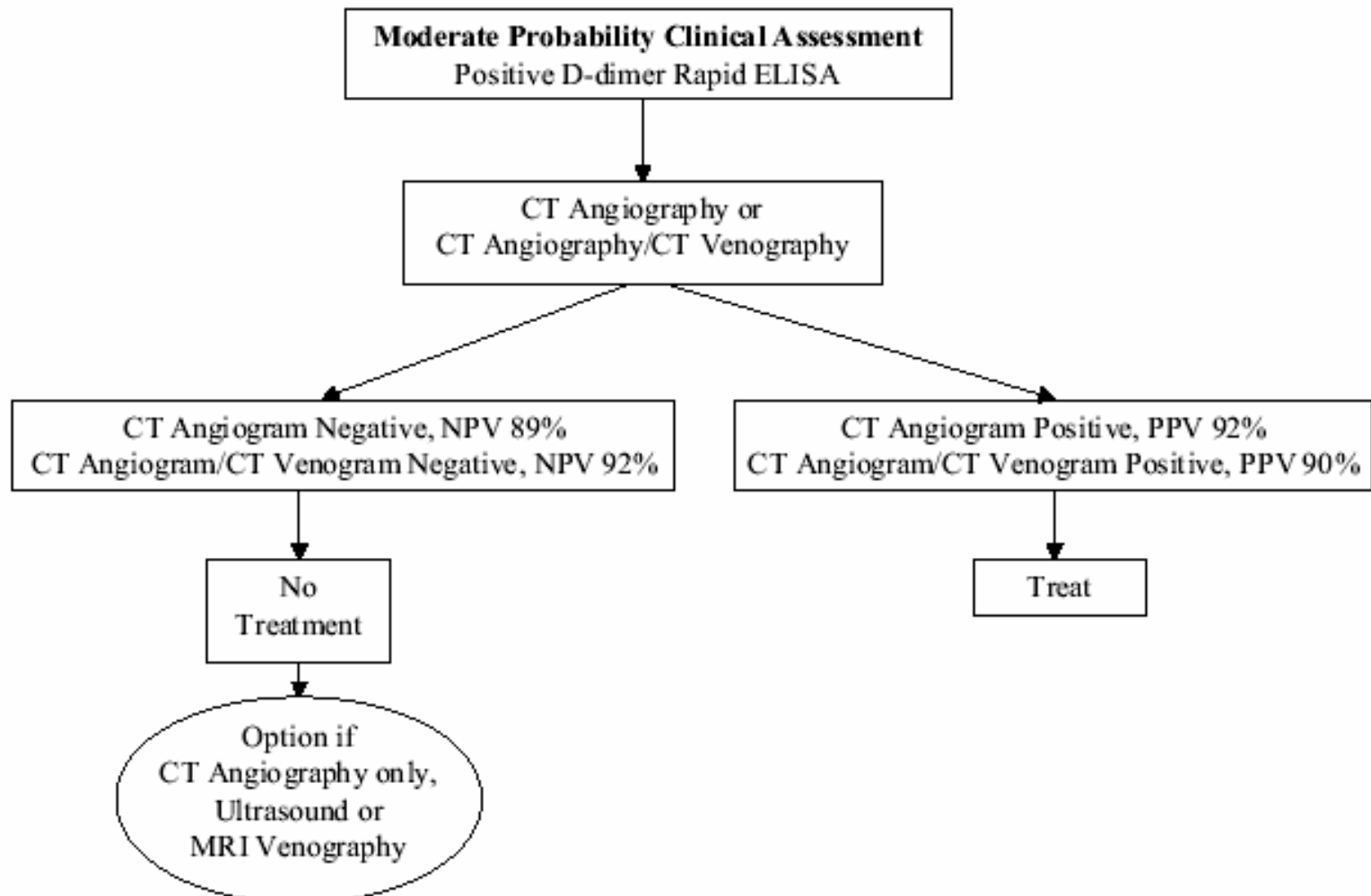
Διάγνωση 12

Χαμηλή κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ – Θετικά D-Dimers



Διάγνωση 13

Μέση κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ –
Θετικά D-Dimers



Διάγνωση 14

Υψηλή κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ –
Πιθανότητα ΠΕ 59-79 %

- Τα αρνητικά D-Dimers δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αποκλεισμό ΠΕ σε ασθενείς με υψηλή κλινική πιθανότητα ΠΕ:

(Πιθανότητα ΠΕ > 15 %)

- Θεραπεία εν αναμονή εξετάσεων
- Εξέταση εκλογής η CTA ± CTV

Διάγνωση 15

Υψηλή κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ –
Πιθανότητα ΠΕ 59-79 %

- CTA αρνητική: NPV 60 %
- CTA+CTV αρνητική: NPV 82 %
 - Συνέχιση θεραπείας
 - Επανάληψη CTA/CTV αν πτωχής ποιότητας
 - Αν έγινε μόνο CTA, U/S ή MRV φλεβών κάτω άκρων)
 - Σπινθηρογράφημα V/Q
 - Αγγειογραφία (DSA)
 - Κατ' επανάληψη U/S φλεβών κάτω άκρων

Διάγνωση 16

Υψηλή κλινική (pre-test) πιθανότητα ΠΕ –
Πιθανότητα ΠΕ 59-79 %

- CTA θετική: PPV 96 %
- CTA+CTV θετική: PPV 96 %
 - Συνέχιση θεραπείας
 - Εκτίμηση βαρύτητας

Διάγνωση 17

Ανεξάρτητα κλινικής πιθανότητας ΠΕ – U/S φλεβών κάτω άκρων

- Θετικός στο 13-15 % επί υποψίας ΠΕ
- Θετικός στο 29 % αποδεδειγμένης ΠΕ
- Επιτρέπει θεραπεία χωρίς άλλες εξετάσεις
- Προαιρετικός
- Το θετικό αποτέλεσμα μπορεί να καθοδηγήσει τη θεραπεία με αποφυγή περαιτέρω εξετάσεων
- Το αρνητικό αποτέλεσμα δε σημαίνει τίποτα

Υπερηχοκαρδιογράφημα

- Μπορεί να αναδείξει θρόμβο στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες

Διάγνωση 18

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών –

Αλλεργία σε ιωδιούχα ενδοφλέβια σκιαγραφικά

- Κλινική εκτίμηση, D-Dimers, U/S φλεβών κάτω άκρων
- Ήπια-μέτρια αλλεργία (δερματική): στεροειδή και CTA/CTV
- Σοβαρή αλλεργία (καταπληξία, οίδημα λάρυγγα): σπινθηρογράφημα V/Q
 - Υψηλής πιθανότητας: διάγνωση
 - Φυσιολογικό ή χαμηλής πιθανότητας: αποκλεισμός
 - Μέσης πιθανότητας: γκρίζα ζώνη
 - gadolinium-enhanced CTA (0.3-0.4 mmol/kg).
 - Κατ' επανάληψη U/S φλεβών κάτω άκρων

Διάγνωση 19

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών –

Επηρασμένη νεφρική λειτουργία

- RIOPEP II: 1/824 ασθενείς ανέπτυξε οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά CTA/CTV (μη ιονικό σκιαγραφικό)
- Ασθενείς με υψηλή κρεατινίνη αποκλείστηκαν
- Κλινική κρίση
- Προτίμηση μη ιονικού σκιαγραφικού
- Ενυδάτωση, διττανθρακικά, σελήνιο, N-ακετυλοκυστεΐνη
- Διακοπή μη στεροειδών, διπυριδαμόλης, μετφορμίνης και αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (?) πριν την εξέταση
- Διαγνωστική τακτική όπως και σε προηγούμενη περίπτωση

Διάγνωση 20

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών – Γυναίκες

Table 2 Radiation Exposure

Examination	Effective Whole Body Dose (mSv)	Refs
Chest PA and lat	0.07	11
Perfusion scan	0.8	7
Ventilation/perfusion scan	1.2-2.0	7,10
CT angiography	1.6-8.3	6-10
CT venography	5.7	10
Pulmonary digital subtraction angiogram	3.2-30.1	6-10
Background radiation/year	2.5	5
Max allowable/year radiation workers	50	12
Avg allowable/year radiation workers	20	12

PA = posterior-anterior; Lat = lateral; CT = contrast-enhanced multidetector computed tomographic angiography; Max = maximum; Avg = average.

Διάγνωση 21

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών –

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

- Ακτινοβόληση γυναικείου μαστού (CTA: 10-50 mGy, V/Q: 0,28 mGy, μαστογραφία: 3 mGy)
- Σπινθηρογράφημα
 - Διαγνωστικό σε 52 % υποψίας ΠΕ (PIOPED I) ⁴
 - Διαγνωστικό σε 91 % υποψίας ΠΕ με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα
- D-Dimers, U/S φλεβών κάτω άκρων, σπινθηρογράφημα V/Q, CTA χωρίς CTV
- Αν είναι απαραίτητη η CTV, συνιστάται να ξεκινά από την κεφαλή του μηριαίου και κάτω προς αποφυγή ακτινοβόλησης γονάδων

Διάγνωση 22

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών –

Έγκυοι γυναίκες

- D-Dimers πιθανά θετικοποιούνται από κύηση, αλλά χρήσιμα, όπως και U/S φλεβών κάτω άκρων ¹¹
- Σπινθηρογράφημα Q (0 μήνες: 0,21 mGy, 3 μήνες: 0,30-0,32 mGy, εμβρυική απορροφούμενη δόση: 0,12 mGy)
- Σπινθηρογράφημα V/Q (0 μήνες: 0,25-0,36 mGy, 3 μήνες: 0,31-0,32 mGy)
- CTA (16-slice) χωρίς CTV: (0 μήνες: 0,24-0,47 mGy, 3 μήνες: 0,61-0,66 mGy, εμβρυική απορροφούμενη δόση: 0,01 mGy)
- Άλλοι προτιμούν σπινθηρογράφημα V/Q (όχι θηλασμός 15 ημέρες μετά), άλλοι CTA/CTV (↑ ακτινοβολία)

Διάγνωση 23

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών – Σοβαρά ασθενείς (in extremis)

- Χρήση γρήγορων επί κλίνης εξετάσεων, όπως D-Dimers, U/S φλεβών κάτω άκρων και υπερηχοκαρδιογραφήματος
- Υψηλή κλινική πιθανότητα + διάταση δεξιάς κοιλίας = ΠΕ
- + U/S φλεβών κάτω άκρων + υψηλή κλινική πιθανότητα = ΠΕ
- Φορητό σπινθηρογράφημα Q, φορητή CTA (?)
- Αιμοδυναμικός έλεγχος (?)
- Υψηλή κλινική πιθανότητα - διάταση δεξιάς κοιλίας - U/S φλεβών κάτω άκρων = ανάγκη για CTA
- Απεικόνιση όταν σταθεροποιηθεί ο ασθενής

Διάγνωση 24

Ειδικές περιπτώσεις νοσοκομείων –

Κέντρα με τομογράφους με λίγες κεφαλές ή με μικρή εμπειρία στη CTA ή χωρίς τομογράφο

- Το σπινθηρογράφημα V/Q μπορεί να είναι πρώτη εξέταση για ΠΕ
- Σπινθηρογράφημα V/Q
 - Διαγνωστικό σε 52 % υποψίας ΠΕ (PIOPED I) ⁴
 - Διαγνωστικό σε 91 % υποψίας ΠΕ με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα

Διάγνωση 25

Ειδικές περιπτώσεις ασθενών –

Υποψία θρομβοφιλίας

1. Υποτροπή ΠΕ/ΕΒΦΘ
2. Μαζική ΠΕ
3. Ασυνήθης θέση ΕΒΦΘ
4. Νεαρή ηλικία < 45
5. Ιδιοπαθής ΠΕ/ΕΒΦΘ
6. Οικογενειακό ιστορικό ΠΕ/ΕΒΦΘ
7. Πολλαπλές αποβολές σε ηλικία κύησης > 10 εβδομάδες
8. Πολλαπλές γεννήσεις νεκρού κυήματος

Διάγνωση 26

Διάγνωση θρομβοφιλίας –

Εξετάσεις 1ης γραμμής

1. Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
2. PCR για μετάλλαξη G1691A στο εξόνιο 10 του γονιδίου του παράγοντα V Leiden (ομο- ή ετερο-)
3. PCR για μετάλλαξη G20210A στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου της προθρομβίνης (ομο- ή ετερο-)
4. Επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού
5. Επίπεδα παράγοντα VIII
6. Αντιπηκτικό λύκου

Διάγνωση 27

Διάγνωση θρομβοφιλίας –

Εξετάσεις 2ης γραμμής

1. Ενεργότητα πρωτεΐνης C
2. Επίπεδα ελεύθερου αντιγόνου πρωτεΐνης S
3. Ενεργότητα αντιθρομβίνης III
4. Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης

Εξετάσεις 3ης γραμμής

1. Επίπεδα ινωδογόνου ($\downarrow + \uparrow$ PT = δυσινωδογοναιμία)
2. Επίπεδα παράγοντα IX
3. Επίπεδα παράγοντα XI
4. PCR για μετάλλαξη C677T στο εξόνιο 4 του γονιδίου της αναγωγάσης του μεθυλτετραϋδροφολικού οξέος (MTFHR) (ομο-)

Διάγνωση 28

Διάγνωση θρομβοφιλίας – Αλγόριθμος

1. Υψηλή πιθανότητα θρομβοφιλίας (υποτροπή, < 45 ετών, οικογενειακό ιστορικό, θρόμβωση εγκεφαλικών ή σπλαγχνικών φλεβών, τοκετός νεκρού εμβρύου, ≥ 3 ανεξήγητες αποβολές)
 ≥ 6 μηνη θεραπεία, 1ης + 2ης γραμμής εξετάσεις
2. Μέση πιθανότητα θρομβοφιλίας (ιδιοπαθής, πρόκληση σε κύηση/λοχεία, από λήψη αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, κεντρική ΕΒΦΘ/ΠΕ από χειρουργείο, τραύμα, ακινητοποίηση)
6μηνη θεραπεία, 1ης γραμμής εξετάσεις
2. Χαμηλή πιθανότητα θρομβοφιλίας (περιφερική ΕΒΦΘ/ΠΕ από χειρουργείο, τραύμα, ακινητοποίηση)
3μηνη θεραπεία, προφύλαξη επί ενδείξεων

Διάγνωση 29

Διάγνωση θρομβοφιλίας –

Πρακτικά θέματα

1. Λήψη δείγματος (3 γενικές) από επείγοντα, πριν χορηγηθεί ηπαρίνη
2. Αν όχι, αποστολή γενετικών δοκιμασιών (PCR), αντιπηκτικού λύκου και αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης υπό αγωγή
3. Μετά 6μηνο (αν τα D-Dimers είναι αρνητικά) ³⁵, διακοπή αγωγής υπό στενή παρακολούθηση και αποστολή υπόλοιπων εξετάσεων.

Εκτίμηση βαρύτητας 1

Κατάταξη ΠΕ αναλόγως αιμοδυναμικών επιπτώσεων

Μη μαζική (αιμοδυναμικά σταθερή)

- ΣΑΠ > 90 mmHg
- Όχι καταπληξία

Υπομαζική (γκρίζα ζώνη)

- ΣΑΠ > 90 mmHg
- Δυσλειτουργία RV
- Αύξηση καρδιακών βιοδεικτών (NT-proBNP, cTT)

Μαζική (αιμοδυναμικά ασταθής) (ICOPER: 4,2 % ΠΕ)

- Ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός
- Καρδιογενής καταπληξία
- ΣΑΠ < 90 mmHg

Εκτίμηση βαρύτητας 2

Εργαλεία εκτίμησης βαρύτητας ΠΕ

1. Φυσική εξέταση

- Συστολική αρτηριακή πίεση

2. Καρδιακοί βιοδείκτες

- Καρδιακή τροπονίνη
- NT-proBNP

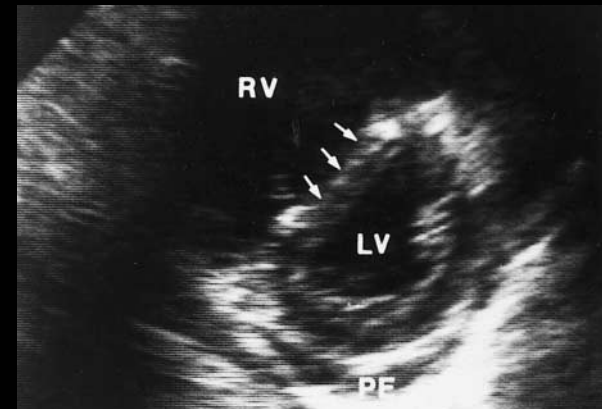
3. Υπερηχοκαρδιογράφημα

- Διαστάσεις δεξιάς κοιλίας
- Λειτουργικότητα δεξιάς κοιλίας
- Συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας

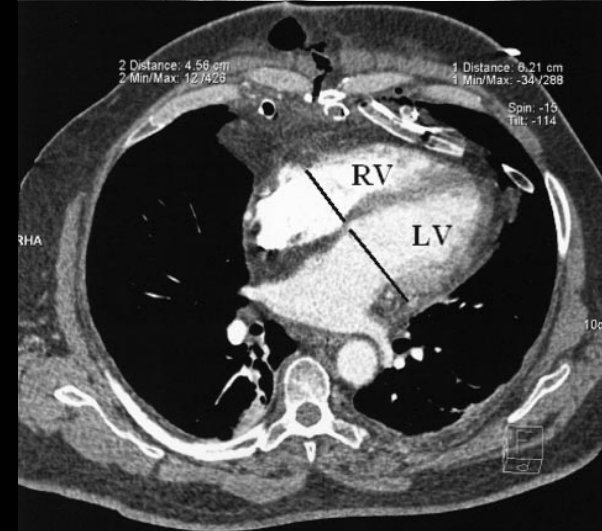
4. CTA/MRA

- Διαστάσεις δεξιάς κοιλίας

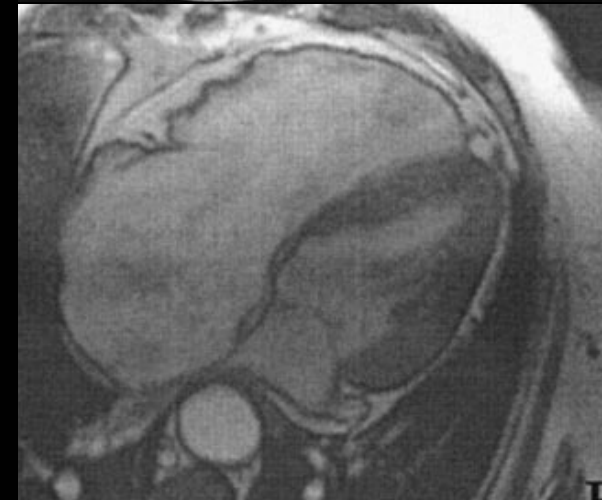
ECHO



CTA



MRA



Εκτίμηση βαρύτητας 3

Αρνητικοί προγνωστικοί δείκτες ¹⁴⁻¹⁸

Κλινική εικόνα

Συγκοπή, κυάνωση, ροίζος, αύξηση Π2, φύσημα ανεπάρκειας τριγλώχινας, διάταση σφαγίτιδων, **υπόταση**

ΗΚΓ

Νέος RBBB, δεξιά απόκλιση άξονα, αναστροφή T στις δεξιές προκάρδιες, Q στην V1 (ψευδοέμφραγμα)

ECHO

Δυσκινησία RV, παράδοξη κίνηση μεσοκοιλιακού διαφρ.

Καρδιακοί βιοδείκτες

Τροπονίνη, NT-proBNP (όριο 50 pg/ml): Σχετίζονται με θάνατο και ανάγκη αναβάθμισης θεραπείας σε ασθενείς χωρίς υπόταση ή καταπληξία. NPV = 97 %, PPV ↓

Εκτίμηση βαρύτητας 4

Θνητότητα ανάλογα με βαρύτητα^{12,13}

TABLE 1. In-Hospital Mortality According to the Degree of Hemodynamic Compromise in 1001 Patients With Acute PE³

	n	Mortality, %	95% CI
RV dysfunction, no arterial hypotension	407	8.1	5.8–11.2
Arterial hypotension*	316	15.2	11.6–20.0
Cardiogenic shock†	102	24.5	17.2–33.7
Cardiopulmonary resuscitation	176	64.8	57.5–71.4

RV indicates right ventricular.

*Systolic arterial pressure <90 mm Hg or drop in systolic pressure of at least 40 mm Hg for >15 minutes but no need for catecholamines except for dobutamine $\leq 5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.

†Arterial hypotension plus clinical signs of tissue hypoperfusion and hypoxia, including an altered level of consciousness, a urine output of <30 mL/h, or cold and clammy extremities.

Εκτίμηση βαρύτητας 5

Προγνωστικοί δείκτες ICOPER²⁸ & Bounameaux¹⁹

Table 1.–Risk factors for mortality after pulmonary embolism in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry: a multivariate analysis

Variable	Hazard ratio (95% CI)
Age >70 yrs	1.6 (1.1–2.3)
Cancer	2.3 (1.5–3.5)
Clinical congestive heart failure	2.4 (1.5–3.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	1.8 (1.2–2.7)
Systolic blood pressure <90 mmHg	2.9 (1.7–5.0)
Respiratory frequency <20 breathe·min ⁻¹	2.0 (1.2–3.2)
Right ventricular hypokinesia	2.0 (1.3–2.9)

The final model included 815 patients. CI: confidence interval. (From [1].)

Table 2.–The Bounameaux pulmonary embolism point score

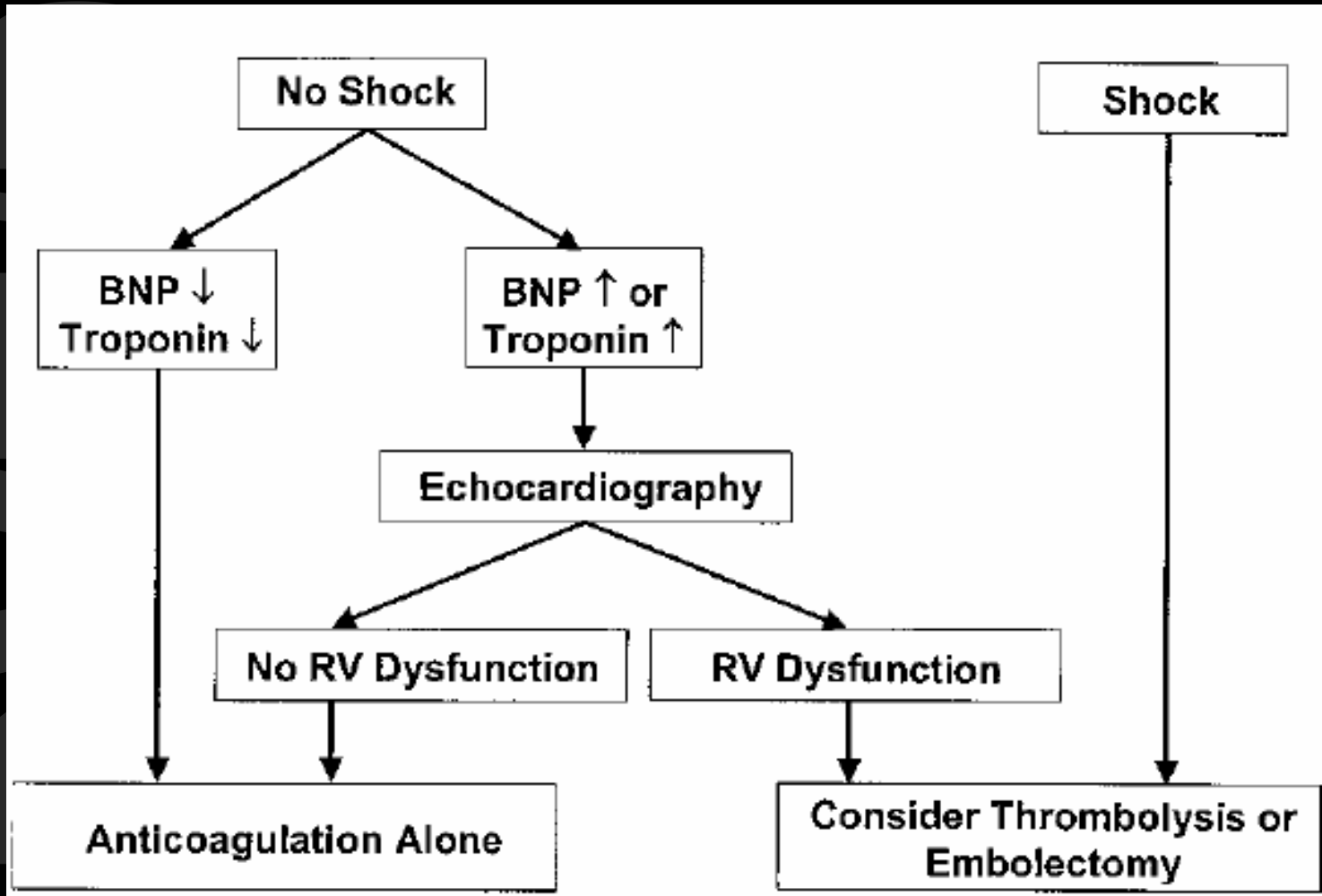
Variable	Point score
Cancer	+2
Heart failure	+1
Prior DVT	+1
Hypotension	+2
Hypoxaemia	+1
DVT on ultrasound	+1

Table 3.–The Bounameaux adverse outcome score

Points	Patients		
	n	cumulative %	adverse outcome % (n)
0	52	19.4	0 (0)
1	79	48.9	2.5 (2)
2	49	67.2	4.1 (2)
3	56	88.1	17.8 (10)
4	22	96.3	27.3 (6)
5	7	98.9	57.1 (4)
6	3	100	100 (3)

Εκτίμηση βαρύτητας 6

Χειρισμός αναλόγως βαρύτητας ¹⁴⁻¹⁸



Θεραπεία 1

Γενικές αρχές ²⁰

- Στοχευμένη θεραπεία ανάλογα με κατάταξη βαρύτητας
 1. Χαμηλού κινδύνου: μόνο αντιπηκτική αγωγή
 2. Υψηλού κινδύνου: αντιπηκτική αγωγή ± θρομβόλυση ± εμβολεκτομή ± φίλτρο κάτω κοίλης (?) ± ΜΕΘ ± μηχανικός αερισμός ± αιμοδυναμική υποστήριξη
- Άμεση έναρξη θεραπείας με ηπαρίνη ως γέφυρα προς τους ανταγωνιστές βιταμίνης Κ
- Ταχεία έναρξη ανταγωνιστών βιταμίνης Κ
- Βραχεία (2 ημέρες) αλληλεπικάλυψη θεραπείας με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ και ηπαρίνη
- Θεραπεία τουλάχιστο επί 6 μήνες είναι αρκετή
- Απόφαση για διακοπή, συνέχιση ή προφύλαξη

Θεραπεία 2

Ηπαρίνη - Μηχανισμοί δράσης ³²

1. Δεσμεύεται σε αντιθρομβίνη III (ATIII) και καταλύει αδρανοποίηση ενεργοποιημένων παραγόντων IIa, IXa, Xa, και XIIa (κύριος μηχανισμός, 1/3 μορίων ηπαρίνης με ενεργό πεντασακχαρίτη & ↑ συγγένεια με ATIII)
2. Δεσμεύεται σε συμπράγοντα ηπαρίνης II (HCII) και καταλύει αδρανοποίηση ενεργοποιημένου παράγοντα IIa (σε ↑ συγκεντρώσεις, ανεξάρτητα συγγένειας με ATIII)
3. Δεσμεύεται σε παράγοντα IX και αναστέλει ενεργοποίηση παράγοντα Xa (σε πολύ ↑ συγκεντρώσεις, ανεξάρτητα συγγένειας με ATIII)

Θεραπεία 3

Ηπαρίνη - Μη κλασματοποιημένη iv ²⁰

- Έφοδος: 80 U/kg (5-10.000 U) iv
- Συντήρηση: 18 U/kg/ώρα (> 1250 U/ώρα) iv
- Στόχος aPTT 60-80''
- Επί αντίστασης του aPTT (δέσμευση ηπαρίνης σε άλλες πρωτεΐνες πλάσματος εκτός ATIII) και επί αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου πρέπει να μετράται αντι-Χα ενεργότητα και να προτιμάται θεραπεία με χαμηλού ΜΒ ηπαρίνες
- Στόχος: αντι-Χα 0,3-0,6 (με αμιδολυτική μέθοδο) ή 0,2-0,4 (με δοκιμασία θειϊκής πρωταμίνης)
- Χρειάζεται αντλία, αλλαγή διαλυμάτων/12 ώρες

Θεραπεία 4

Ηπαρίνη - Μη κλασματοποιημένη iv ²⁰

- Δύσκολη η ταχεία επίτευξη, παρακολούθηση, και διατήρηση aPTT-στόχου (χρήση νομογραμμάτων)
- Αντιγονική (θρομβοπενία)
- Φθηνή, καλύτερη η χοίρειος από τη βόειο
- Ασφαλής στην κύηση
- Αντίδοτο: θειϊκή πρωταμίνη

Initial dose	80 U . kg ⁻¹ bolus, then 18 U . kg ⁻¹ h ⁻¹
aPTT <35 s (<1.2 × mean normal)	80 U . kg ⁻¹ bolus, then increase infusion rate by 4 U . kg ⁻¹ h ⁻¹
aPTT, 35 to 45 s (1.2 to 1.5 × mean normal)	40 U . kg ⁻¹ bolus, then increase infusion rate by 2 U . kg ⁻¹ h ⁻¹
aPTT, 46 to 70 s (1.5 to 2.3 × mean normal)	No change
aPTT, 71 to 90 s (2.3 to 3.0 × mean normal)	Decrease infusion rate by 2 U . kg ⁻¹ h ⁻¹
aPTT >90 s (3 × mean normal)	Stop infusion 1 h, then decrease infusion rate by 3 U . kg ⁻¹ h ⁻¹

Θεραπεία 5

Ηπαρίνη - Χαμηλού μοριακού βάρους sc ²¹⁻²⁵

- Υποδόρια χορήγηση ανάλογα με σωματικό βάρος
- Άμεση και παρατεταμένη υψηλή ενεργότητα αντιθρομβίνης III πλάσματος + αντι-Χα δράση
- Μπορούν να παρατείνουν το aPTT, σίγουρα παρατείνουν την ενεργότητα αντι-Χα, δεν χρειάζεται όμως και δεν πρέπει να μετράμε το aPTT ή την ενεργότητα αντι-Χα
 - Όλες οι μελέτες που έχουν συγκρίνει τυφλή με αντι-Χα στοχευμένη χορήγηση δείχνουν ανώτερη την τυφλή
 - Οι ηπαρίνες αυτές ανακαλύφθηκαν ακριβώς για να μη μετράμε χρόνους
- Revi-, tinza-, enoxa-, dalte-, κλπ -parin

Θεραπεία 6

Ηπαρίνη - Χαμηλού μοριακού βάρους sc 21-25,30

- Ασφαλής στην κύηση και αποτελεσματική για ΕΒΦΘ
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για ΠΕ στην κύηση, αλλά πιθανότατα ασφαλής και αποτελεσματική
- Μείωση χρόνου νοσηλείας
- Αυτοχορήγηση από ασθενείς
- Μελέτες κατ' οίκον νοσηλείας ήπιας ΕΒΦΘ
- Κατ' οίκον νοσηλεία ήπιας ΠΕ (?)
- Δεν έχει τεκμηριωθεί στη μαζική ΠΕ

Θεραπεία 7

Ηπαρίνη - Μη κλασματοποιημένη sc ²⁶⁻²⁷

- Έφοδος με 333 U/kg υποδόρια
- Συνέχιση με 250 U/kg/12ώρο υποδόρια
- Χωρίς μέτρηση aPTT ή αντι-Χα
- Πολύ καλά αποτελέσματα σε 3 μικρές πιλοτικές και μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη
- Για λίγους ασθενείς (708 αντί 824) δεν αποδείχτηκε ίση τουλάχιστο αποτελεσματικότητα με dalteparin ή enoxaparin
- Δεν μπορεί να συσταθεί επί του παρόντος
- 333 U/kg ηπαρίνης υποδόρια σε ασθενείς στο ΤΕΠ έως ότου εξασφαλιστεί φλεβική πρόσβαση

Θεραπεία 8

Παράγωγο ηπαρίνης - Αντι-Χα sc²⁰

- Fondaparinux 7,5 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος 60-100 Kg
- Ελλείπει τελείως η πλάγια άλυσος της ηπαρίνης, η οποία λείπει μερικά στις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες
- Μειωμένη αντιγονικότητα
- Μειωμένη ή καθόλου θρομβοπενία
- Χωρίς αντιθρομβίνη III δράση
- Μόνο αντι-Χα δράση
- Πρώτης γραμμής στη θεραπεία και πρόληψη ΠΕ/ΕΒΦΘ
- Μελετάται στη θρομβοπενία από ηπαρίνη

Θεραπεία 9

Ηπαρίνη - Παρενέργειες ³⁰

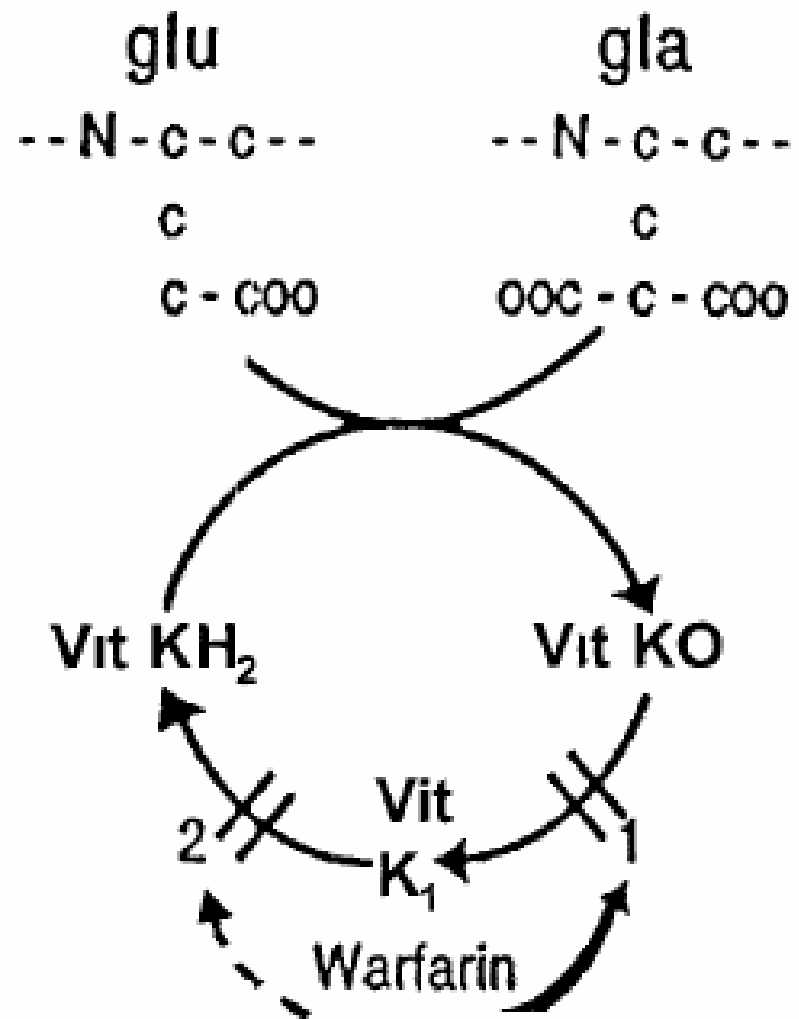
- Αιμορραγία
 - Υπάρχει ασαφής συσχέτιση με aPTT
 - Ασυνήθης
 - Συνηθέστερα επί επεμβατικής πράξης, τοπικής βλάβης ή ανωμαλίας πήξης
- Θρομβοπενία από ηπαρίνη (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)
- Αλλεργικές αντιδράσεις
- Χολόσταση
- Οστεοπώρωση

UFH

LMWH

Anti-Xa ???

Θεραπεία 10
 Ανταγωνιστές
 βιταμίνης K –
 Μηχανισμός
 δράσης



1. KO - reductase - warfarin sensitive
2. K - reductase - relatively warfarin resistant

Θεραπεία 11

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ - Ιδιότητες

- Ουαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, φλουινδιόνη
- Πλήρης εντερική απορρόφηση & βιοδιαθεσιμότητα
- Μεταφορά στο πλάσμα με αλβουμίνη (97 %)
- Ηπατική υδροξυλίωση, νεφρική απέκκριση
- Χρόνος ημιζωής πλάσματος 42, 9 και 31 ώρες
- Μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής πλάσματος = μικρότερες διακυμάνσεις INR
- Αναστέλουν στο ήπαρ:
 - Σύνθεση παραγόντων II, VII, IX, X
 - Καρβοξυλίωση πρωτεϊνών C και S

Θεραπεία 12

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ - Μεταβολισμός

Table 1—Observed Frequency of CYP2C9 Variants Among Various Ethnic Groups*

Ethnic Groups	CYP2C9*1	CYP2C9*2	CYP2C9*3	CYP2C9*4	CYP2C9*5
Point mutation	Arg ₁₄₄ /Ile ₃₅₉	Cys ₁₄₄ /Ile ₃₅₉	Arg ₁₄₄ /Leu ₃₅₁	Arg ₁₄₄ /Thr ₃₅₉	Arg ₁₄₄ /Glu ₃₆₀
Whites	79–86%	8–19.1%	6–10%	ND	ND
Indigenous Canadians	91%	3%	6%	ND	ND
African Americans	98.5%	1–3.6%	0.5–1.5%	ND	2.3%
Asians	95–98.3%	0	1.7–5%	0–1.6%	0

*CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*4, and CYP2C9*5 represent genetic polymorphisms of the wild-type enzyme, CYP2C9*1. ND = not determined. Table reproduced with permission of Wittkowsky.²³

Table 3—Enzyme-Inducing Drug Interactions With Warfarin*

Inducing Agent	Isoenzyme Induced†	Expected Onset, d	Anticipated Dosage Adjustments, %	Expected Offset, d
Carbamazepine	CYP3A4	10–35	100‡	42
Barbiturate§	CYP3A	7–30	12.5–25‡	> 42
Phenytoin	Nonspecific	NA	‡	NA
Rifampin	CYP3A4	< 7	100–200‡	21
Criseofulvin¶	Unknown	60	40‡	NA
Nafcillin	NA	< 7	100–400‡	7–28
Dicloxacillin	NA	< 7	2–30‡	NA
Aminoglutethimide#	CYP2B1	14	50–75‡	14
Smoking	CYP1A1, 1A2	NA	‡**	NA
Alcohol	CYP2E1	NA	‡‡	
41–54 g‡‡			‡**	
250 g§§				NA

Θεραπεία 13

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

- Συνιστώνται για όλους τους ασθενείς που θα χρειαστούν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, από την πρώτη κιόλας ημέρα, αφού όμως χορηγηθεί ηπαρίνη ή άλλο αντιπηκτικό και επιτευχθεί αντιπηξία (υπερπηκτικότητα τις πρώτες 2-4 ημέρες).
- Μηχανισμός: πρώτες μειώνονται οι πρωτεΐνες C και S και δεύτεροι οι παράγοντες II, VII, IX, X
- Έναρξη με συνήθη δόση συντήρησης και όχι φόρτιση (προκαλεί παροδική υπερπηκτικότητα):
 - 5 mg warfarin (1 χάπι)
 - 3 mg acenocoumarol (3/4 χαπιού)
 - 20 mg fluindione

Θεραπεία 14

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ

- Συντήρηση ανάλογα με INR (international normalized ratio) = $(PT \text{ ασθενή} / PT \text{ μάρτυρα})^{RTS}$
 - RTS: σχετική ισχύς θρομβοπλαστίνης
- Στόχος: INR 2,5 (2-3)
- Αλληλεπικάλυψη με ηπαρίνη τουλάχιστον 5 ημέρες
- Τουλάχιστον 2 ημέρες θεραπευτικό INR πριν από διακοπή ηπαρίνης
- Αντίδοτο: 1 mg βιταμίνης Κ από το στόμα

Θεραπεία 15

Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ – Προβλήματα INR

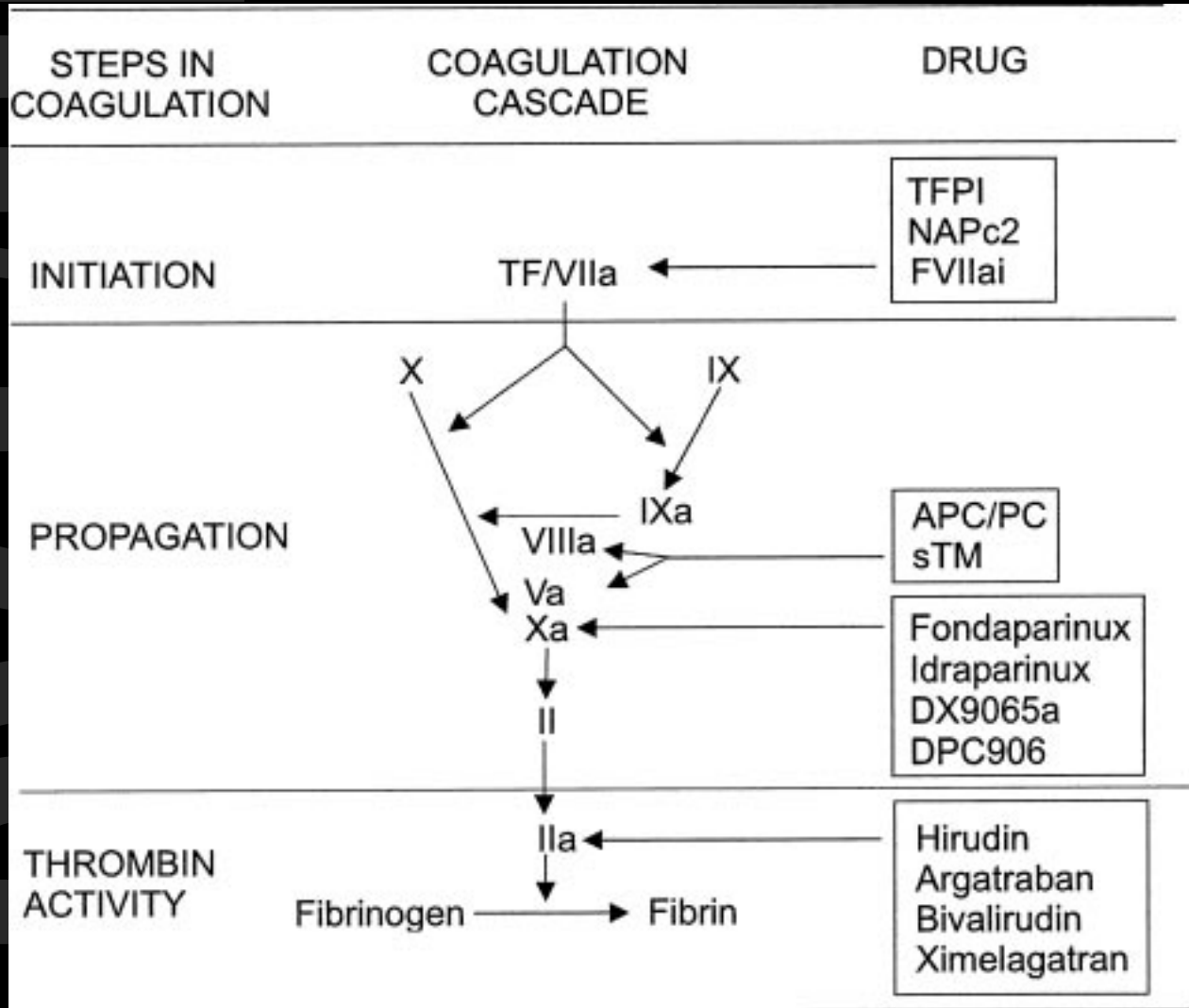
Table 4—Potential Problems With the INR (Causes of Erroneous INR)*

Problems	Description
1. Incorrect PT ratio from erroneous prothrombin time determination due to: Pretest variables (sampling and blood collection problems)	Trisodium-citrate concentration, storage time, storage temperature, evacuated tube effects, inadequate sample, variations in manual technique
Incorrect normal value	From nonuse of MNPT, error in MNPT due to (1) unrepresentative selection; (2) technical faults (see above); (3) nonuse of geometric mean
2. Incorrect ISI of local thromboplastin reagent/test system from: Lack of reliability of the ISI result provided by the manufacturer	Incorrect choice of IRP; poor distribution of coumarin test samples across treatment range; inadequate numbers of test samples in ISI calibration; incorrect transformation of PTR of test plasmas to INR
3. Drift of ISI since original calibration	
4. Instrument (coagulometer) effects on INR at local site	
5. Lupus anticoagulant effects on some thromboplastin reagents	
6. Lack of reliability of the INR system when used at the onset of warfarin therapy and for screening for a coagulopathy in patients with liver disease	
7. Relative lack of reliability of INR > 4.5 as these values excluded from ISI calibrations	

*MNPT = mean normal prothrombin time; IRP = international reference preparation; PTR = prothrombin time ratio.

Θεραπεία 16

Νεότερα αντιπηκτικά



Θεραπεία 17

Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης – Λεπιρουδίνη (ανασυνδουασμένη ανθρώπινη ιρουδίνη)

- Μη αντιστρεπτή δέσμευση και αναστολή θρομβίνης (δεν υπάρχει αντίδοτο)
- Ημιζωή: 60' iv, 120' sc
- Νεφρική απέκκριση, όχι σε ΟΝΑ/ΧΝΑ
- Παρακολούθηση aPTT
- Ενδείξεις
 - Αρτηριακή ή φλεβική θρόμβωση σε ασθενείς με θρομβοπενία από ηπαρίνη
 - Αορτοστεφανιαία παράκαμψη σε ασθενείς με παρούσα ή παρελθούσα θρομβοπενία από ηπαρίνη
 - Ασταθής στηθάγχη, ΟΕΜ ???
 - Θεραπεία και πρόληψη ΠΕ/ΕΒΦΘ ???

Θεραπεία 18

ΠΕ/ΕΒΦΘ: Γενικό θεραπευτικό πρωτόκολλο

1. Άμεση έναρξη θεραπείας-γέφυρας προς τα από του στόματος αντιπηκτικά με ηπαρίνη ή παράγωγα
2. Άμεση έναρξη από του στόματος αντιπηκτικών σε δόση συντήρησης
3. Γρήγορη κινητοποίηση (αν δεν υπάρχουν κινητοί θρόμβοι)
4. Επικάλυψη για 5 ημέρες (2 με θεραπευτικό INR)
5. Διάρκεια θεραπείας 3-6 μήνες (διάρκεια προδιαθεσικού παράγοντα)
6. Προφύλαξη

Θεραπεία 19

Μαζική ΠΕ - Εισαγωγή



- ICOPER: 4,4 % ΠΕ
- Αρτηριακή υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή πτώση > 40 mmHg για > 4 ώρες) και/ή καρδιογενής καταπληξία (ιστική υποάρδευση και υποξία, με πτώση επιπέδου συνείδησης, ολιγουρία και ψυχρό δέρμα)
- Χρήση γρήγορων επί κλίνης εξετάσεων σε επιβλεπόμενο χώρο και όχι αναμονή του σοβαρά πάσχοντα έξω από το ακτινολογικό ή πυρηνικό εργαστήριο
- Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους

Θεραπεία 20

Μαζική ΠΕ - Φαρμακοθεραπεία

- Άμεση έναρξη μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης iv σε δόσεις μεγαλύτερες των συνήθων (εμπειρική παρατήρηση ανεπάρκειας συνήθων δόσεων)
- Έφοδος με > 10.000 U iv
- Συνέχιση με > 1250 U/ώρα iv
- Στόχος aPTT $> 80''$
- Προσεκτική αναζωογόνηση με υγρά (συνιστώνται 500-1000 ml φυσιολογικού ορού άπαξ)
- Ινότροπα (ντοπαμίνη, δοβουταμίνη)
- Αγγειοσυσπαστικά (νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη)
- α-αγωνιστές (φαινυλεφρίνη)

Θεραπεία 21

Μαζική ΠΕ – Υποστηρικτική αγωγή

- Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής θα εφαρμοστεί όταν παραστεί ανάγκη
- Κατά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση και εφαρμογή θετικών πιέσεων στο θώρακα μπορεί να παρατηρηθεί επιπλέον αιμοδυναμική επιβάρυνση και να χρειαστούν επιπλέον
 - Υγρά
 - Ινóτροπα
 - Αγγειοσυσπαστικά
 - Εισπνεόμενο NO ?
 - Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση
- Καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση ως συνήθως

Θεραπεία 22

Μαζική ΠΕ – Θρομβόλυση ¹³

- Οι κίνδυνοι (ενδοκράνια ή σπλαγχνική αιμορραγία) υπερέχουν του οφέλους για να εφαρμοστεί σε κάθε ΠΕ
- Η θρομβόλυση μειώνει τη θνητότητα της μαζικής ΠΕ κατά 55 %

TABLE 2. Death or Recurrent PE of Thrombolysis Versus Heparin Alone in Randomized Controlled Trials With Inclusion of Patients With Massive PE

Trial	Death/Recurrent PE		OR	95% CI
	Thrombolysis	Heparin		
UPET, ²⁵ 1973	10/82	14/78	0.63	0.26–1.53
Tibutt et al, ²⁶ 1974	0/13	1/17	0.41	0.02– 0.83
Ly et al, ²⁷ 1978	1/14	2/11	0.35	0.03–4.42
Dotter et al, ²⁸ 1979	1/15	3/16	0.31	0.03–3.36
Jerjes-Sanchez, ²⁹ 1995	0/4	4/4	0.01	0.00–0.77
Overall ¹¹	12/128	24/126	0.45	0.22–0.92

UPET indicates Urokinase in Pulmonary Embolism Trial.

Θεραπεία 23

Μαζική ΠΕ – Αιμορραγία από θρομβόλυση ¹³

- ΠΕ γενικά:
 - Ηπαρινοθεραπεία: 6,1 %
 - Θρομβόλυση: 9,1 % [OR (95 % CI): 1,42 (0,81-2,46)]
- Μαζική ΠΕ:
 - Η αιμορραγία είναι πιο συχνή, ασχέτως θεραπείας
 - Ηπαρινοθεραπεία: 12 %
 - Θρομβόλυση: 22 % [OR (95 % CI): 1,98 (1,00-3,92)]
 - Διπλάσιος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας

Θεραπεία 24

Μαζική ΠΕ – Πρωτόκολλο θρομβόλυσης ¹³

- Διακοπή ηπαρίνης
- Όχι απώλεια χρόνου εν αναμονή aPTT
- Όχι αγγειογραφία
- Άμεση έναρξη ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA, Alteplase) 100 mg iv σε συνεχή έγχυση 2 ωρών
- Μέτρηση aPTT μετά το τέλος της έγχυσης
- Αν aPTT < 80", έναρξη ηπαρίνης χωρίς bolus
- Αν aPTT > 80" (σπάνια), όχι έναρξη ηπαρίνης και επανέλεγχος μετά 4 ώρες
- Μέχρι τότε σχεδόν πάντα aPTT < 80"

Θεραπεία 25

Μαζική ΠΕ – Εμβολεκτομή, θρομβόλυση με καθετήρα¹³

- Περιορισμένος ρόλος σαν πρώτες παρεμβάσεις
- Υστερούν της θρομβόλυσης
- Περιορισμένη διαθεσιμότητα
- Στόχος η αιμοδυναμική σταθεροποίηση και όχι η αγγειογραφική αποκατάσταση
- Παρεμβάσεις μόνο σε κεντρικούς και λοβαίους, όχι τμηματικούς και υποτμηματικούς κλάδους πνευμονικής αρτηρίας



Θεραπεία 26

Υπομαζική ΠΕ – Θρομβόλυση ? 20,30

- Ασθενείς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση που έχουν δείκτες κακής πρόγνωσης με βάση τη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας (κλινικούς, υπερηχοκαρδιογραφικούς, καρδιακοί βιοδείκτες)
- Η Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Pulmonary Embolism Trial 3 ³¹ έδειξε μείωση της ανάγκης περαιτέρω παρέμβασης (θρομβόλυσης ή εμβολεκτομής) με alteplase
- Δεν έχει δείχτεί βελτίωση της επιβίωσης
- Δεν μπορεί να συσταθεί επί του παρόντος
- Μερικοί συνιστούν θρομβόλυση επί απουσίας αντενδείξεων σε νέους ασθενείς με υπομαζική ΠΕ

Θεραπεία 27

Φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας (μόνιμα, προσωρινά) ^{20,30}

- Μειώνουν πιθανότητα υποτροπής ΠΕ, αυξάνουν πιθανότητα νέας βλεβοθρόμβωσης περιφερικά και τοπικά στο φίλτρο
- ↓ απόφραξης με κουμαρινικά (από 15 σε 8 %)
- Προφύλαξη επί αντένδειξης αντιπηκτικής αγωγής
- Υποτροπή ΠΕ υπό αντιπηκτική αγωγή
- Μετά χειρουργική εμβολεκτομή
- Όχι επί ελεύθερου άκρου θρόμβου (↓ πιθανότητα ΠΕ ~ 3 % με αντιπηκτική αγωγή μόνο)
- Σε σοβαρά ασθενείς (μαζική ΠΕ, υπομαζική ΠΕ, μειωμένες καρδιοαναπνευστικές εφεδρείες) πριν από θρομβόλυση για ΠΕ ή για κεντρική ΕΒΦΘ

Θεραπεία 28

Ειδικές περιπτώσεις - Κύηση

1. Άμεση έναρξη θεραπείας με ηπαρίνη ή παράγωγα
2. Δεν υπάρχει τεράστια εμπειρία με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες
3. Όχι έναρξη από του στόματος αντιπηκτικών
 - Περνούν πλακούντα – εμβρυϊκή κυκλοφορία
 - Τερατογένεση (1^ο 3μηνο)
 - Σοβαρή αιμορραγία (3^ο 3μηνο)
 - Μερικοί υποστηρίζουν σχήμα ουαρφαρίνης το 2^ο 3μηνο που χρησιμοποιείται σε εγκύους με μηχανικές βαλβίδες
4. Θεραπεία καθ' όλη την κύηση, μέχρι 6 εβδομάδες – 3 μήνες μετά τοκετό
5. Πέρασμα σε από του στόματος αντιπηκτικά μετά τον τοκετό/λοχεία

Θεραπεία 29

Ειδικές περιπτώσεις - Κύηση

6. Περιγεννητικά

- Ηπαρίνη (διακοπή με έναρξη συσπάσεων ή 24 ώρες πριν από προγραμματισμένο τοκετό)
- ΠΕ 3^{ου} 3μήνου (διακοπή 4-6 ώρες πριν τοκετό)
- ΧΜΒΗ (διακοπή 12-24 ώρες πριν από τοκετό)
- Αυξημένος κίνδυνος επισκληριδίου

7. Θρομβόλυση

- Η στρεπτοκινάση δεν περνά τον πλακούντα
- Ο κίνδυνος είναι η αιμορραγία της μητέρας (~ 8 %)
- Στάθμιση κόστους - οφέλους

8. Επί επιθυμίας κύησης, συχνά test και ηπαρίνη ή ΧΜΒΗ επί κύησης

9. Έλεγχος θρομβοφιλίας? Προφύλαξη?

Θεραπεία 30

Ειδικές περιπτώσεις – Καρκίνος 30,33

1. Αυξημένα % υποτροπής με κουμαρινικά, καλύτερα αποτελέσματα με ΧΜΒΗ, χωρίς αυξημένη επίπτωση αιμορραγίας
2. Προτεινόμενες τακτικές:
 - **Νέος καρκίνος που ανακαλύφθηκε με αφορμή την ΠΕ**
Ηπαρίνη μέχρι να ολοκληρωθεί σταδιοποίηση και θεραπεία (> 3-6 μήνες), μετά πέρασμα σε κουμαρινικά.
 - **Γνωστός, θεραπευμένος καρκίνος**
Αναζήτηση υποτροπής ή νέας άπαθους. Ηπαρίνη μέχρι να ολοκληρωθεί σταδιοποίηση και θεραπεία (> 3-6 μήνες), μετά πέρασμα σε κουμαρινικά.
 - **Γνωστός, ανεξέλεγκτος καρκίνος**
Ηπαρίνη ή ΧΜΒΗ δια βίου
3. Πιθανή αντικαρκινική δράση αντιπηκτικών

Θεραπεία 31

Ειδικές περιπτώσεις – Θρομβοφιλία ³⁴

1. Κανονικό σχήμα θεραπείας

2. Στόχοι:

- Προφύλαξη από υποτροπή (δια βίου θεραπεία)
- Προφύλαξη από χρόνια φλεβική ανεπάρκεια
- Προφύλαξη από νέκρωση δέρματος-μαστών επί ανεπάρκεια πρωτεΐνης C

3. Κουμαρινικά

- Μείωση υποτροπών ΠΕ/ΕΒΦΘ κατά 90-95 %
- Αύξηση θανατηφόρας αιμορραγίας κατά 0,25 % / έτος

4. Συζήτηση και συγκατάθεση ασθενών

Θεραπεία 32

Ειδικές περιπτώσεις – Θρομβοφιλία ³⁴

Δια βίου αγωγή

1. Επεισόδιο απειλητικό για τη ζωή
2. Θρόμβωση εκγεφαλικών/σπλαγχνικών φλεβών
3. Υποτροπή
4. Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III
5. Ομοζυγωτία παράγοντα V Leiden
6. Συνδυασμός > 1 θρομβοφιλιών
7. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Θεραπεία 33

Ειδικές περιπτώσεις – Θρομβοφιλία ³⁴

Αγωγή για 6-18 μήνες και επανεξέταση

1. Ενεργός καρκίνος
2. Συνεχιζόμενη ακινητοποίηση
3. Χρόνια φλεβική ανεπάρκεια
4. Ανεπάρκεια πρωτεϊνών C και S
5. Αυξημένα επίπεδα παράγοντα VIII
6. Ασθενείς με ένδειξη για δια βίου αντιπηκτικά και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας

- Συνέχιση, προφύλαξη ή διακοπή

Θεραπεία 34

Ειδικές περιπτώσεις – Θρομβοφιλία³⁴

Κανονική αγωγή και παρακολούθηση

1. Ετεροζυγωτία παράγοντα V Leiden
2. Ετεροζυγωτία για μετάλλαξη G20210A προθρομβίνης
3. Ασθενείς με ένδειξη για δια βίου αντιπηκτικά και πολύ αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
 - Ηλικία > 70
 - Ιστορικό αιμορραγίας ΓΕΣ
 - Ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου
 - Νεφρική ανεπάρκεια
 - Κακός έλεγχος αντιπηξίας, πτωχή συνεργασία
 - Χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων

Θεραπεία 35

Ειδικές περιπτώσεις – Θρομβοφιλία ³⁴

Υπερομοκυστεϊναιμία

1. Μετάλλαξη γονιδίων αναγωγής μεθυλτετραϋδροφολικού (MTHFR) ή β-κυσταθειονίνης
2. Ανεπάρκεια φυλλικού, B12, B6 (ατροφική γαστρίτιδα, γαστρεκτομή)
3. Δια βίου φυλλικό οξύ με παρακολούθηση ομοκυστεϊνης ορού
4. Αν δεν αποκατασταθεί (< 12 pg/ml) δια βίου B12+B6+φυλλικό
5. Ετήσια μέτρηση επιπέδων B12, προς αποφυγή συνεπειών από φυλλικό οξύ σε ασθενείς με ανεπάρκεια B12 (εγώ πάντα δίνω και τα δύο)

Επιπλοκές Θεραπείας 1

Αιμορραγία

1. Σημαντική είναι η σοβαρή αιμορραγία (ενδοκράνια, γαστρεντερική, ουροποιογεννητικό), ενώ η αιμόπτυση δεν αποτελεί γενικά ένδειξη για διακοπή αγωγής ΠΕ
2. Κίνδυνος:
 - Ηπαρίνη: < 3 % (αύξηση με αυξημένες δόσεις και ηλικία)
 - Παρόμοια % με ανταγωνιστές βιταμίνης Κ (~ 4 %)
 - Αύξηση αιμορραγιών με αύξηση INR-στόχου σε 3,0-4,5
 - Με μείωση INR-στόχου σε 1,5-2,0 όχι μείωση αιμορραγιών
 - Μαζική ΠΕ: 12 %
 - Θρομβόλυση σε μαζική ΠΕ: 22 %
3. Στάθμιση παραγόντων κινδύνου και οφέλους

Επιπλοκές Θεραπείας 2

Αντιμετώπιση αιμορραγίας

1. Ηπαρίνη: θειϊκή πρωταμίνη
2. Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη: έχει δράση η θειϊκή πρωταμίνη, αλλά αβέβαιη
3. Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ: 1 mg βιταμίνης Κ per os
4. Πλάσμα μόνο όταν είναι ανάγκη
5. Αντιμετώπιση υποογκαιμικής καταπληξίας με κρυσταλλοειδή/κολλοειδή υγρά
6. Φίλτρα κάτω κοίλης

Επιπλοκές Θεραπείας 3

Θρομβοπενία από ηπαρίνη (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)

- Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ηπαρίνης
- Σημασία: αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις
 - Σχετικός κίνδυνος x 20-40
 - Απόλυτος κίνδυνος 30-75 %
- Κλινικοπαθολογικό σύνδρομο
 - Παρουσία αντισωμάτων έναντι ηπαρίνης
 - Ανεξήγητη πτώση αιμοπεταλίων < 50 %
 - Δερματικές βλάβες σε σημεία έγχυσης ηπαρίνης
 - Συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός, ρίγος) μετά έγχυση ηπαρίνης
 - Θρόμβωση

Επιπλοκές Θεραπείας 4

HIT

- Μόνο πτώση ΑΜΠ + αντισώματα = μεμονωμένη HIT
- + θρόμβωση = πλήρης HIT
- Σχηματισμός νέων αντιγονικών επιτόπων μετά δέυσμευση ηπαρίνης σε παράγοντα 4 αιμοπεταλίων
- Έχουν ανιχνευτεί > 2 διαφορετικοί επίτοποι
- Μόνο υψηλοί τίτλοι ορισμένων IgG αντισωμάτων που δημιουργούνται ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια
- Παράγοντας 4 αιμοπεταλίων (platelet factor 4, PF4): CXC χημειοκίνη α-κοκκίων αιμοπεταλίων
- Δεν είναι αναμνηστική αντίδραση, αλλά προϋποθέτει τη χορήγηση ηπαρίνης (έστω flush γραμμής)

Επιπλοκές Θεραπείας 5

HIT – Κίνδυνος

- Ηπαρίνη (βόειος > χοίρειο) > ΧΜΒΗ > αντι-Χα
- Αυξημένος αν έχει χορηγηθεί ηπαρίνη ή ΧΜΒΗ τις τελευταίες 100 ημέρες, ειδικά τον τελευταίο μήνα
- Ορθοπεδικοί > Χειρουργικοί > Γυναικολογικοί > ΜΕΘ > Παθολογικοί ασθενείς
- Θεραπεία > Προφύλαξη

HIT – Διάγνωση

- Παρακολούθηση αιμοπεταλίων
- Αντισώματα έναντι ηπαρίνης (↓ ειδικότητα)
- Δοκιμασίες συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων (↓ ειδικότητα)
... σε συνδυασμό με κλινική εικόνα.

Επιπλοκές Θεραπείας 6

HIT – Θεραπεία

- Διακοπή ηπαρίνης
- Αν έχει χορηγηθεί ήδη αντ. Βιτ. Κ, χορήγηση βιτ. Κ
- Δεν δίνονται ανταγωνιστές βιταμίνης Κ πριν επιτευχθεί επαρκής αντιπηξία με εναλλακτικό αντιπηκτικό, γιατί προκαλείται υπερπηκτικότητα με καταστροφικές:
 - Αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις
 - Γάγγραινα δέρματος/μαστών
- Μέχρι να καταστεί διαθέσιμο άλλο αντιπηκτικό δεν σταματάμε την ηπαρίνη, γιατί χάνουμε την αντιπηκτική της δράση, ενώ παραμένει η θρομβοφιλία
- Εναλλακτικά αντιπηκτικά στην Ελλάδα:
 - Lepirudin (Refludan)
 - Fondaparinux (Arixtra) ???

Επιπλοκές Θεραπείας 7

HIT – λεπιρουδίνη

- Με ή χωρίς bolus 0,4 mg/kg
- Αρχική έγχυση 0,15 mg/kg/h IV
- Στόχος: aPTT 1.5–2.5 φορές τη βασική τιμή του ασθενούς ή τη μέση τιμή των φυσιολογικών τιμών του εργαστηρίου

HIT – fondaparinux

- 7,5 mg SC x 1 για ασθενείς μεταξύ 60-100 Kg
- Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα
- Έλλειψη αντίδρασης με αντισώματα HIT in vitro και κλινική εμπειρία δείχνουν ότι μάλλον ενδείκνυται

Επιπλοκές Θεραπείας 8

HIT – Γέφυρα προς τα κουμαρινικά

- Δεν χορηγείται κουμαρινικό πριν υπάρξει κλινική βελτίωση και ανάκαμψη των αιμοπεταλίων σε τιμές $> 150.000 / \text{mm}^3$
- Έναρξη με χαμηλές δόσεις συντήρησης κουμαρινικών
- > 5 ημέρες αλληλεπικάλυψη κουμαρινικού με εναλλακτικό ηπαρίνης αντιπηκτικό
- > 2 ημέρες θεραπευτικό INR
- Αποφυγή υπερακόντισης του INR (οι περισσότερες περιπτώσεις αρτηριακών/φλεβικών θρομβώσεων και νέκρωσης δέρματος/μαστών παρατηρούνται με INR μεταξύ 5,0 και 6,0)
- Όχι διακοπή εναλλακτικού ηπαρίνης αντιπηκτικού πριν την επίτευξη σταθερής τιμής αιμοπεταλίων

Προφύλαξη έναντι ΠΕ/ΕΒΦΘ

- Όπλα: Χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες, κάλτσες βαθμιαίας συμπίεσης, συσκευές διαλείπουσας συμπίεσης, φλεβική υπερηχογραφία επαγρύπνησης σε ΜΕΘ
- Ενδείξεις: ακινητοποιημένοι παθολογικοί ασθενείς, ΜΕΘ, γενικοί χειρουργικοί ασθενείς, καρκινοπαθείς, ορθοπαιδικοί ασθενείς (ειδικά αρθροπλαστικές και χειρουργική ανάταξη καταγμάτων ισχίου/πυέλου), μαιευτικές/γυναικολογικές ασθενείς, επίτοκοι (ειδικά καισαρική τομή), νευροχειρουργικοί ασθενείς (ειδικά με όγκους εγκεφάλου), κλπ.
- Επαγρύπνηση, εφαρμογή προφύλαξης, έγκαιρη διάγνωση στη μετεγχειρητική περίοδο (συνηθέστατα > 2 ημέρες έως < 3 μήνες μετά χειρουργείο)

Βιβλιογραφία 1

1. Kabrhel C, Camargo CA Jr, Goldhaber SZ. Clinical Gestalt and the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Does Experience Matter? *Chest* 2005;127:1627-1630.
2. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK, for the PIOPED II Investigators. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *NEJM* 2006;354:2317-27.
3. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of The PIOPED II Investigators. *Am J Med* 2006;119:1048-1055.
4. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2759.
5. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135:98-107.
6. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001;161:92-7.
7. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, Remy-Jardin M. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk Factors. *Ann Intern Med* 2006;144:390-396.
8. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
9. Remy-Jardin M, Bahepar J, Lafitte JJ, et al. Multi-detector row CT angiography of pulmonary circulation with gadolinium-based contrast agents: prospective evaluation in 60 patients. *Radiology* 2006;238:1022-1035.
10. Forbes KP, Reid JH, Murchison JT. Do preliminary chest X-ray findings define the optimum role of pulmonary scintigraphy in suspected pulmonary embolism? *Clin Radiol* 2001;56:397-400.
11. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:327-329.

Βιβλιογραφία 2

12. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165–1171.
13. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of Massive Pulmonary Embolism. *Circulation* 2005;112:e28-e32
14. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000;102:211–217.
15. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–1636.
16. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, Binder L. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification Konstantinides S. N-terminal pro– brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573–1579.
17. Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers in Pulmonary Embolism. *Chest* 2003;123:1782-1784
18. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2003;108:2191-2194.
19. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548–52.
20. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004;363:1295-305.
21. Agnelli G, Iorio A, Renga C, et al. Prolonged antithrombin activity of low-molecular-weight heparins: clinical implications for the treatment of thromboembolic diseases. *Circulation* 1995; 92: 2819–24.
22. Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657–62.
23. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663–69.

Βιβλιογραφία 3

24. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134: 191–202.
25. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 626–31.
26. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296:935-42.
27. Goldhaber SZ, Berkwitz M. Trials That Matter: Can Patients with Venous Thromboembolism Be Treated with Fixed-Dose Subcutaneous Unfractionated Heparin? *Ann Intern Med* 2006;145:929-931.
28. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386–1389.
29. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874–81.
30. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000;21;1301–1336.
31. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, for the Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143–50.
32. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004;126: 163S-696S.
33. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;10;349:146-53.
34. Seligsogn U, Lubetski A. Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. *NEJM* 2001;344:1222-31.
35. Palareti G, Cosmi R, Legnani C, et al, for the PROLONG Investigators. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *NEJM* 2006;355:1780-9.