



PULMONER EMBOLİ YÖNETİMİ

Dr. NURİ TUTAR

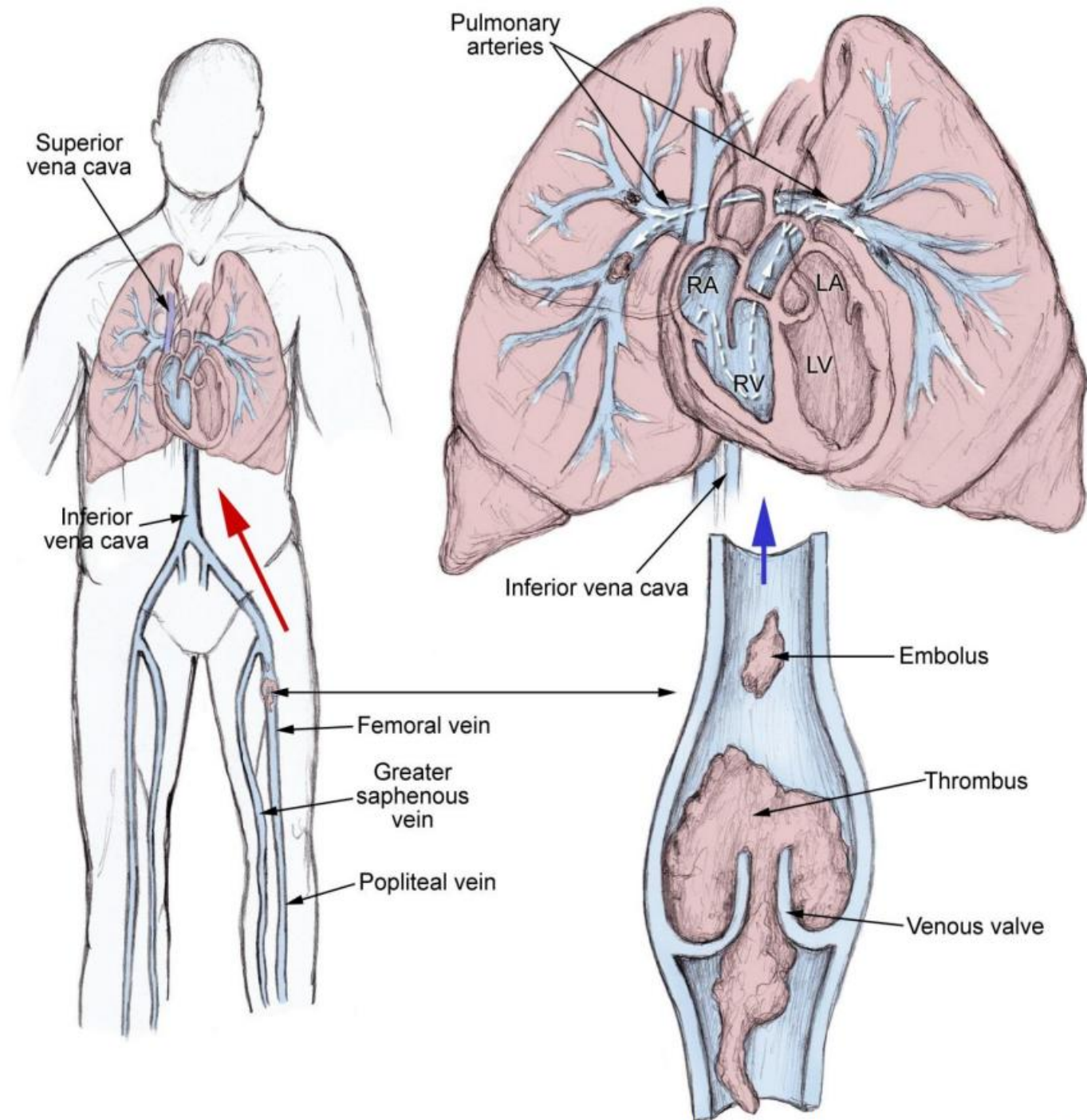
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları AD

Tanımlamalar

- Pulmoner emboli tanımını bilmek için öncelikle **emboli, tromboz, pulmoner tromboemboli, derin ven trombozu** ve **venöz tromboemboli** tanımlarını bilmemiz gerekmektedir.
- Trombüs oluşum mekanizmalarını Virchow tarafından tanımlamıştır. Bunlar **hiperkoagülabilite, damar endotel hasarı ve venöz stazdır.**
- Bu mekanizmaların birinin veya bir kaçının sonucunda venöz **trombüs** oluşur. Bu sıklıkla alt extremité derin venlerinde oluşur, bu nedenle derin ven trombozu olarak adlandırılır.

- Bu trombüslardan kopan parçaların (embolilerin) venöz sistem boyunca ilerleyerek ve sağ ventrikülü geçerek pulmoner arteri tıkamasına, **pulmoner emboli** denir.
- **Pulmoner tromboemboli** ise, hem pulmoner artere derin venlerden gelen emboliyi, hemde pulmoner arterlerin kendisinde oluşan trombüsü içine alacak şekilde iki durumun birleşik adıdır.
- **Venöz tromboemboli** ise hem pulmoner tromboemboli hem de derin ven trombozlarını kapsayan bir tanımlamadır.



Risk faktörleri

- **Güçlü risk faktörleri (riski 10 kat arttırır)**
 - Alt ekstremitte kırığı
 - Son 3 ay içinde KKY veya AF nedeniyle hastanede yatış
 - Kalça veya diz protezi
 - Major travma
 - Miyokard enfarktüsü (önceki 3 ay içinde)
 - Önceki venöz tromboembolizm öyküsü
 - Omurilik yaralanması

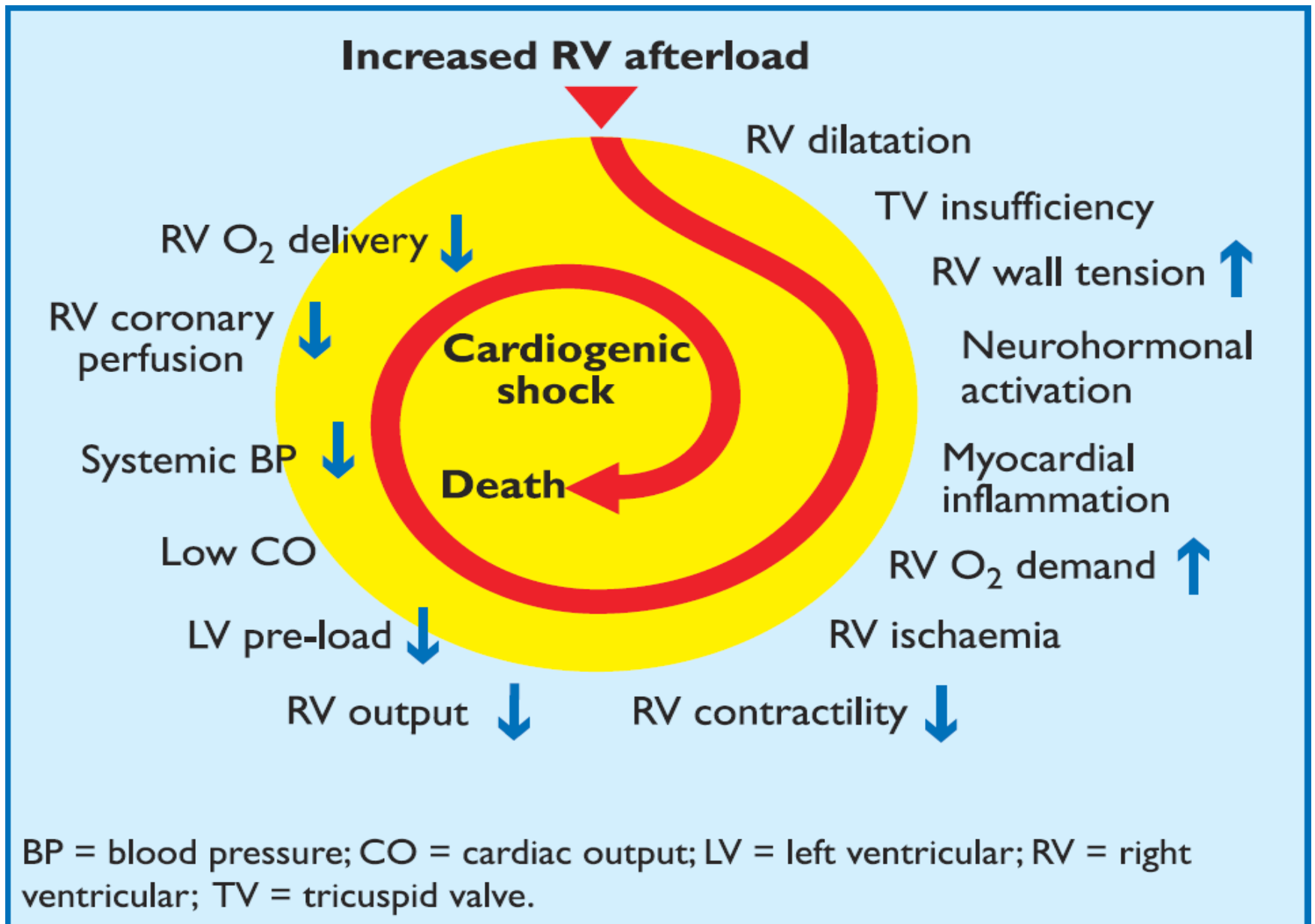
- **Orta risk faktörleri (Riski 2-9 kat arttırır)**
 - Artroskopik diz ameliyatı
 - Oto-immün hastalıklar
 - Enfeksiyonlar (özellikle pnömoni, İYE ve HIV)
 - Kan transfüzyonu
 - Santral venöz kateterler,
 - Kanser (özellikle metastatik), Kemoterapi
 - Konjestif kalp veya solunum yetmezliği
 - İnflamatuvar barsak hastalıkları
 - OKS kullanımı, postpartum dönem, İn vitro fertilizasyon, hormon replasman tedavisi
 - Eritropoez uyarıcı ajanlar
 - Paralitik inme
 - Trombofili, Yüzeyel venöz tromboz

- **Düşük risk faktörleri (risk 2 kattan az arttırır)**
 - Yatak istirahati > 3 gün
 - DM-Hipertansiyon
 - Oturma nedeniyle hareketsizlik (örn. Uzun süreli araba veya uçak yolculuğu)
 - İleri yaş
 - Laparoskopik cerrahi (örneğin kolesistektomi)
 - Obezite
 - Gebelik
 - Varisli damarlar

Patogenez

- Akut PE hem dolaşımı hem de gaz değişimini bozar.
- **Artmış pulmoner arter basıncını (bunun için damarın en az %30-50 sinin tıkanması gerekir) yenmek için kompensatuar sistemlerle sağ kalp basıncı artırılmaya çalışılır.**
- Ancak pulmoner arter basıncı 40 mmHg'nin üzerine çıktığında sağ ventrikül pompa fonksiyonu yetersiz kalır.
- Azalmış sağ ventrikül outputu azalmış sol ventrikül preload'u ile sonuçlanır.
- Kardiyak output ve sistemik kan basıncı düşer.
- Artmış sağ kalp ihtiyacı karşılanamaz hale gelir.

- Pulmoner arterlerde dolaşımı bozan pıhtı, aynı zamanda pulmoner arter basıncını artırarak sağ kalp üzerinde artmış yüke- **sağ ventrikül yetmezliğine neden olur ve ağır PE de mortalitenin primer nedeni budur.**



Klinik

- Akut pulmoner emboli (APE) kliniđi tamamen semptomsuz olan hastalardan şok ve ani ölüme kadar deđişebilmektedir.
- En sık görölen semptom **dispne** (%73) ve **plöretik göğüs ağrısıdır** (%66).
- Bunları öksürük, substernal göğüs ağrısı, ateş, hemoptizi, senkop ve tek taraflı bacak ağrısı izler.

- APE hastalarının yaklaşık %10'unun semptomlar akciğer enfarktına bağlıdır.
- Akciğer enfarktı sıklıkla periferik dalda pulmoner emboli geliştiğinde oluşur. Bu hastalarda enfarkta sekonder oluşan **plevral inflamasyon** ağrıdan, **enfarkta sekonder gelişen hemoraji ise** hemoptiziden sorumludur.

Fizik Muayene

- Fizik muayenede en sık saptayacağımız bulgu ise **takipnedir** (%54).
- Bunu baldır veya uylukda şişlik (çap farkı), taşikardi, ral, solunum seslerinin azalması, P2 sertliği, juguler venöz dolgunluk ve ateş izler.

Klinik olasılık skorları

Klinik olasılık değerlendirme skorları hastamızın APE olasılığı konusunda fikir verir ve daha ileri inceleme yapıp yapmamamız gerektiğini önerir

<u>Wells kriterleri</u>	Puan
Derin <u>ven trombozu</u> (DVT) <u>semptomları</u>	3
PE dışı hastalık olma olasılığı düşük	3
Önceden geçirilmiş DVT veya PE	1.5
Nabız > 100/dk	1.5
Son 4 haftada geçirilmiş cerrahi veya <u>immobilizasyon</u>	1.5
<u>Hemoptizi</u>	1
Aktif kanser	1
<u>Klinik olasılık (Wells)</u>	
3 basamaklı skor	
Düşük	0-1
Orta	2-6
Yüksek	≥7
2 basamaklı skor	
PE olasılığı düşük	0-4
PE olasılığı yüksek	≥5

Modifiye Geneva skoru	Puan
Bacağın palpasyonu ile ağrı veya tek taraflı ödem	4
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı	3
Nabız 75-94	3
≥95	5
Önceden geçirilmiş DVT veya PE	3
Son 1 ayda cerrahi veya ekstremite fraktürü	2
Hemoptizi	2
Aktif kanser	2
Yaş>65	1
<u>Klinik olasılık (Modifiye Geneva)</u>	
3 basamaklı skor	
Düşük	0-3
Orta	4-10
Yüksek	≥11
2 basamaklı skor	
PE olasılığı düşük	0-5
PE olasılığı yüksek	≥6

Dışlama skoru

Pulmoner Emboli Dışlama Kriterleri

PERC (*Pulmonary Embolism Rule–Out Criteria*)

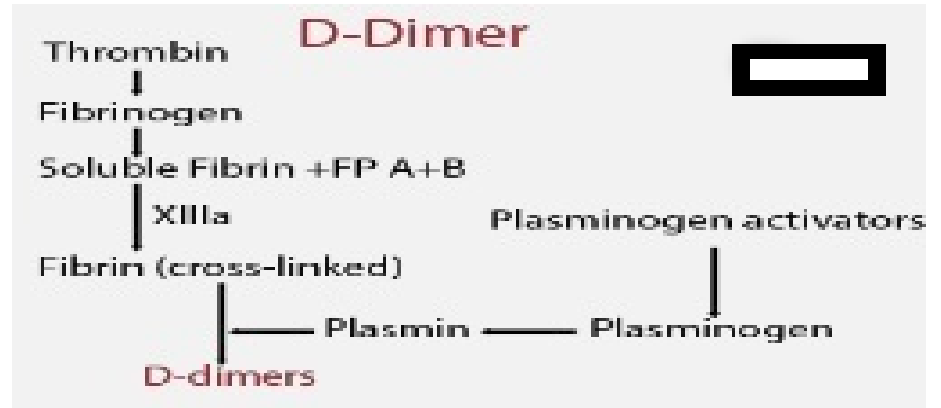
- Yaş \leq 50,
- Saturasyon $>$ 95% (oda havasında),
- Nabız \leq 100 /dakika,
- DVT /PE öyküsü yok,
- <4 hafta geçirilmiş ameliyat & travma
- Hemoptizi yok,
- Östrojen kullanımı yok,
- Tek taraflı bacak şişliği yok

PE dışlanmasında PERC
Hiçbiri olmayacak ve
düşük GESTALT olacak

Duyarlılığı: %97
Özgüllüğü :% 23

Laboratuvar

- Hemogram ve biyokimya: Lökositoz, sedim yüksekliği, LDH ve AST yüksekliği saptanabilir.
- Arteriel kan gazı: Hipoksemi, alveolo-arteriel oksijen gradientinde artış, respiratuvar alkaloz ve hipokapni sık görülen bozukluklardır.
- *Akciğer filmi normal olan ve açıklanamayan hipoksemisi* olan hastalarda APE şüphesi aklımızda oluşmalı ve ileri inceleme yapılmalıdır.



- D Dimer: Akut tromboz durumlarında eş zamanlı şekilde koagülasyon ve fibrinolizin oluşmasına bağlı olarak plazmada seviyesi artan bir **fibrin yıkım ürünüdür**.
- **Negatif tahmini değeri çok yüksektir** ve normal D Dimer seviyesi APE ve derin ven trombozunu dışlamada kullanılabilir.

- Son yıllarda ise **50 yaş üstü hastalarda** yaşa duyarlı D Dimer seviyesinin kullanılması önerilmektedir.
- **Yaş x 10 değerinin üst sınır** olarak kullanıldığı hastalarda (örnek 70 yaş için üst sınır 700 ng/mL) spesifitesi %34-46 aralığında sensitivitesi ise %97 dir.
- APE için ileri inceleme yapmak için mutlaka D Dimer değeri ile klinik emboli skorlarını birlikte değerlendirilerek karar verilmelidir.

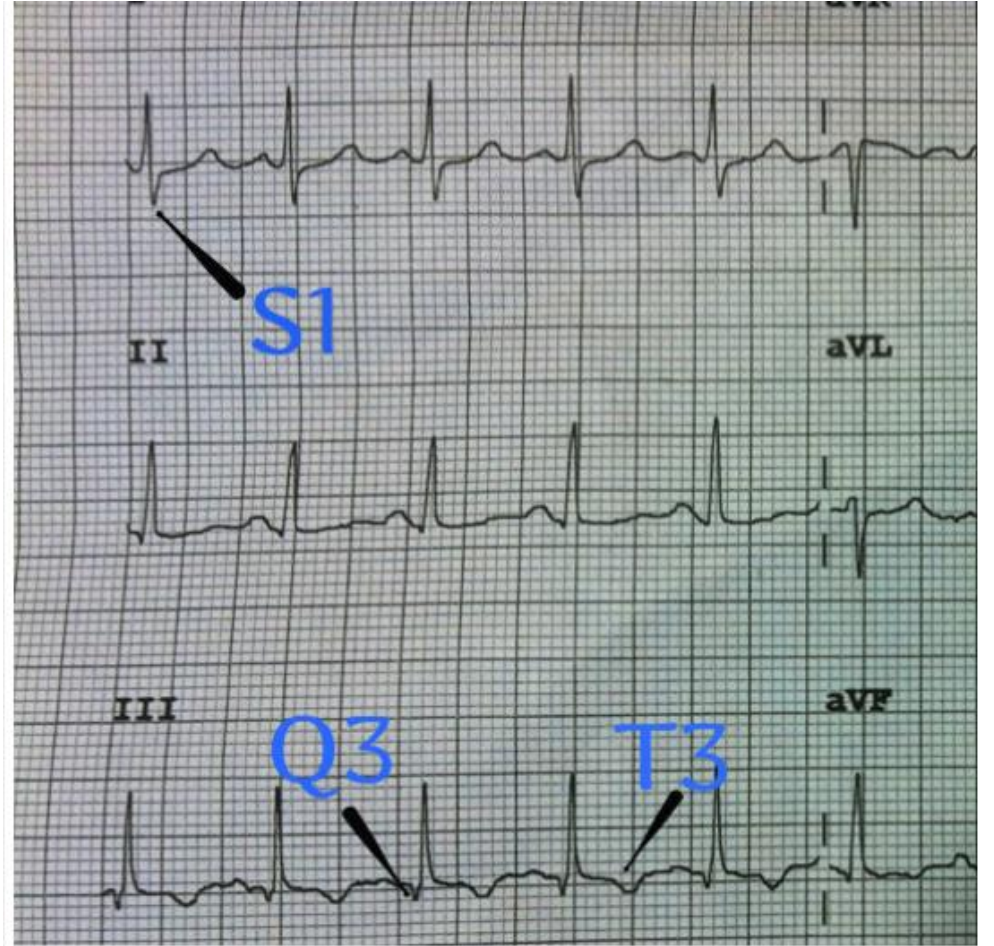
- **Yanlış pozitif D Dimer**

- Malignite,
- Hastanede yatan hastalar,
- Yakın zamanda (son 10 gün) geçirilmiş travma- cerrahi,
- Gebelik,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR<60),
- Orak hücreli anemi,
- Kollajen doku hastalıkları,
- Akut myokard infarktüsü-stroke,
- Akut enfeksiyonlar ve hemoraji

EKG

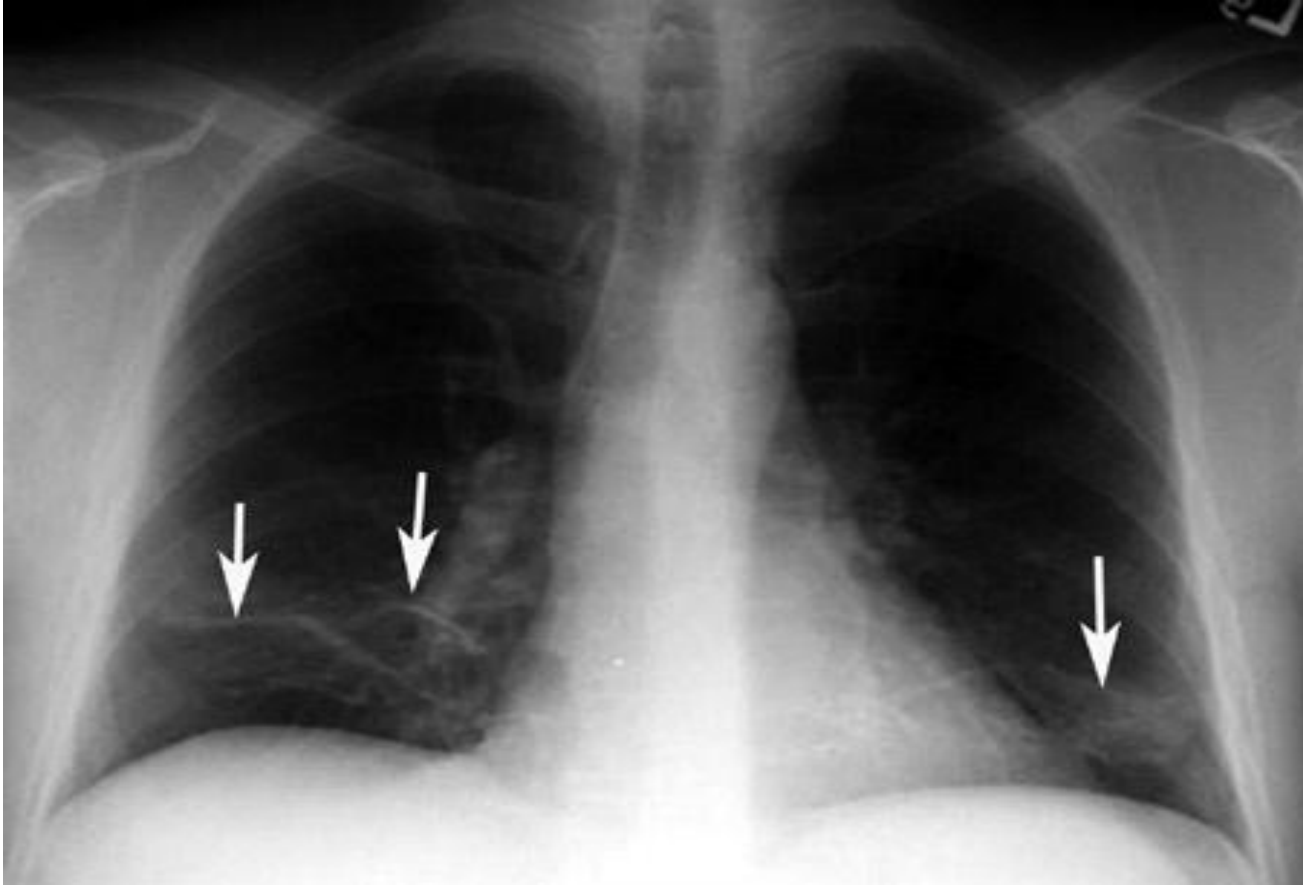
En sık **taşikardi ve non spesifik ST segment- T dalgası değişiklikleri** gözlenir.

APE de günlük pratikte sık olarak duyduğumuz **S1Q3T3** paterni veya yeni gelişen inkomplete sağ dal bloğu **%10 dan daha az hastada görüldüğü** unutulmamalıdır.

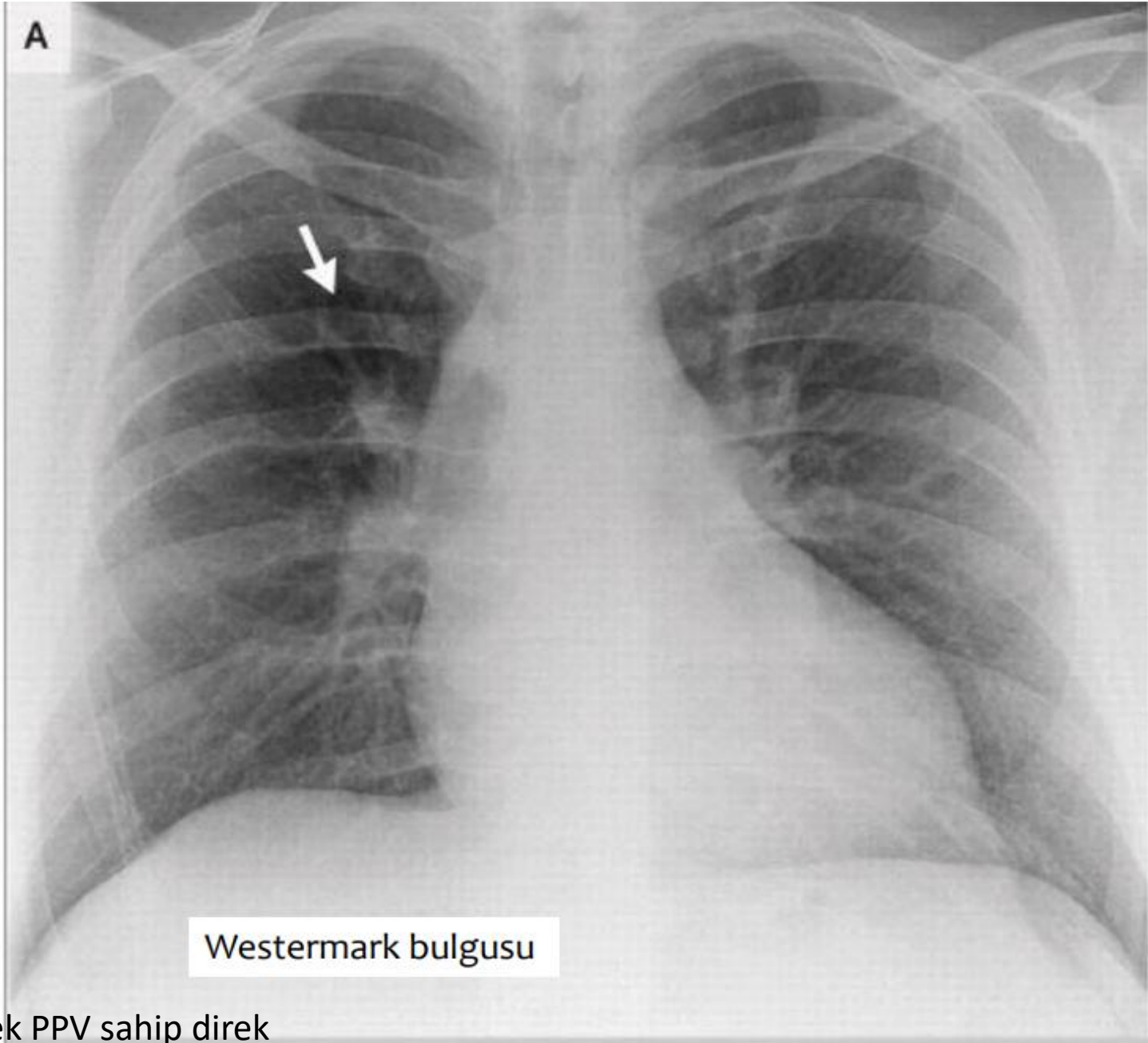


AKCİĞER FİLMİ

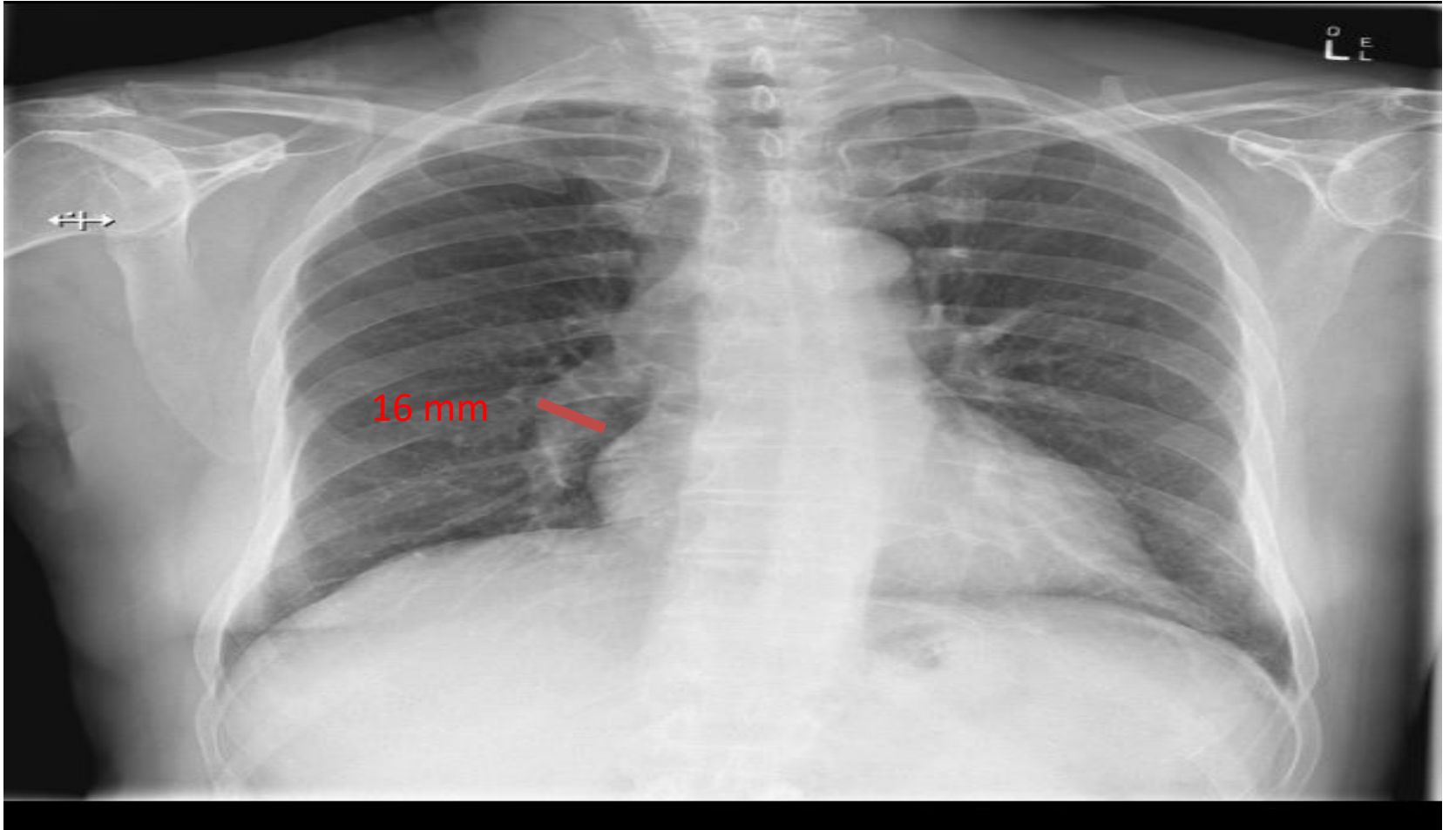
APE hastalarının %12-22'sinde akciğer filmi normaldir.



Çizgisel atelektaziler



En yüksek PPV sahip direk
grafi bulgusu



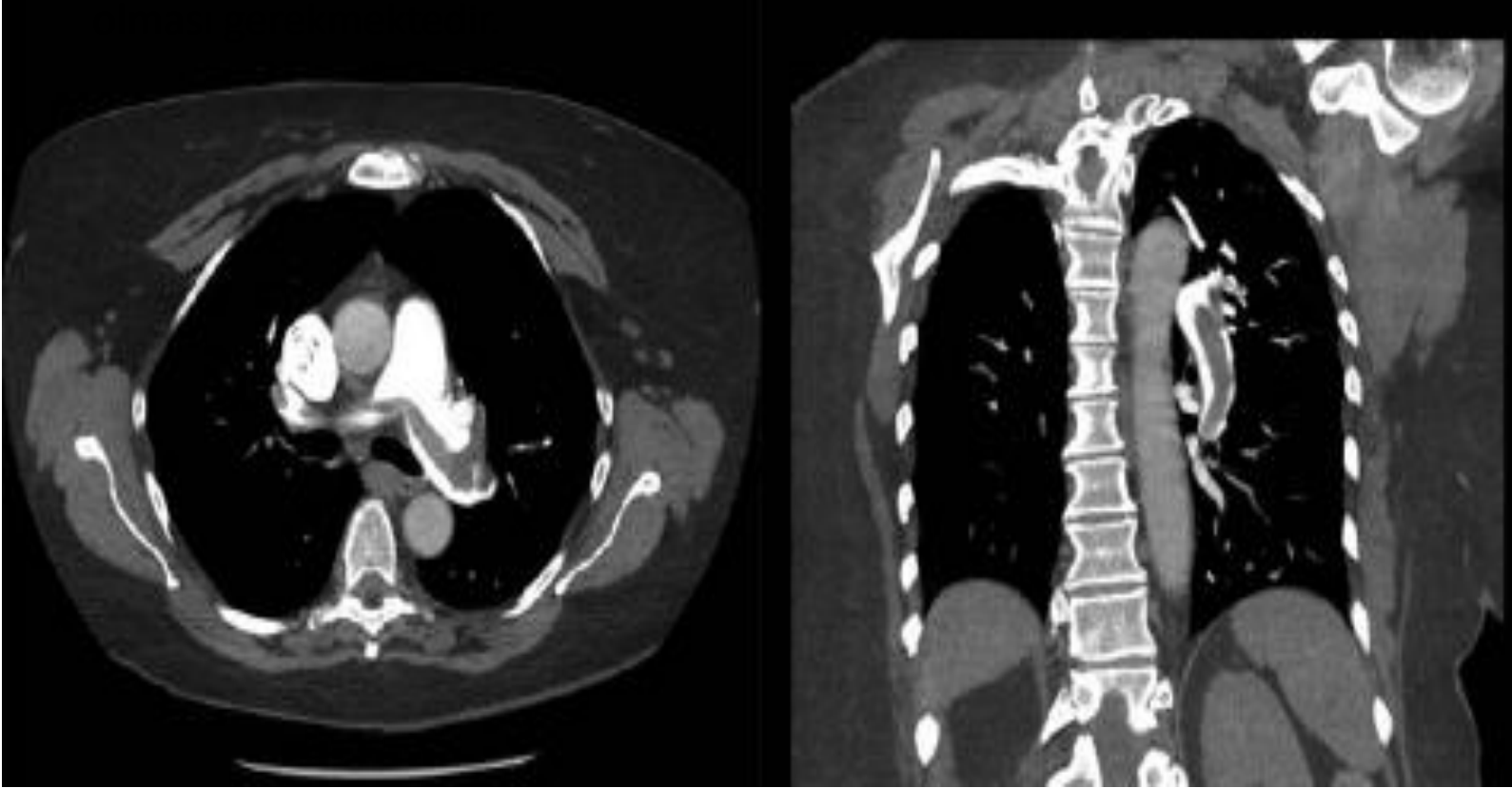
Fleischner bulgusu: Genişlemiş inen pulmoner arter



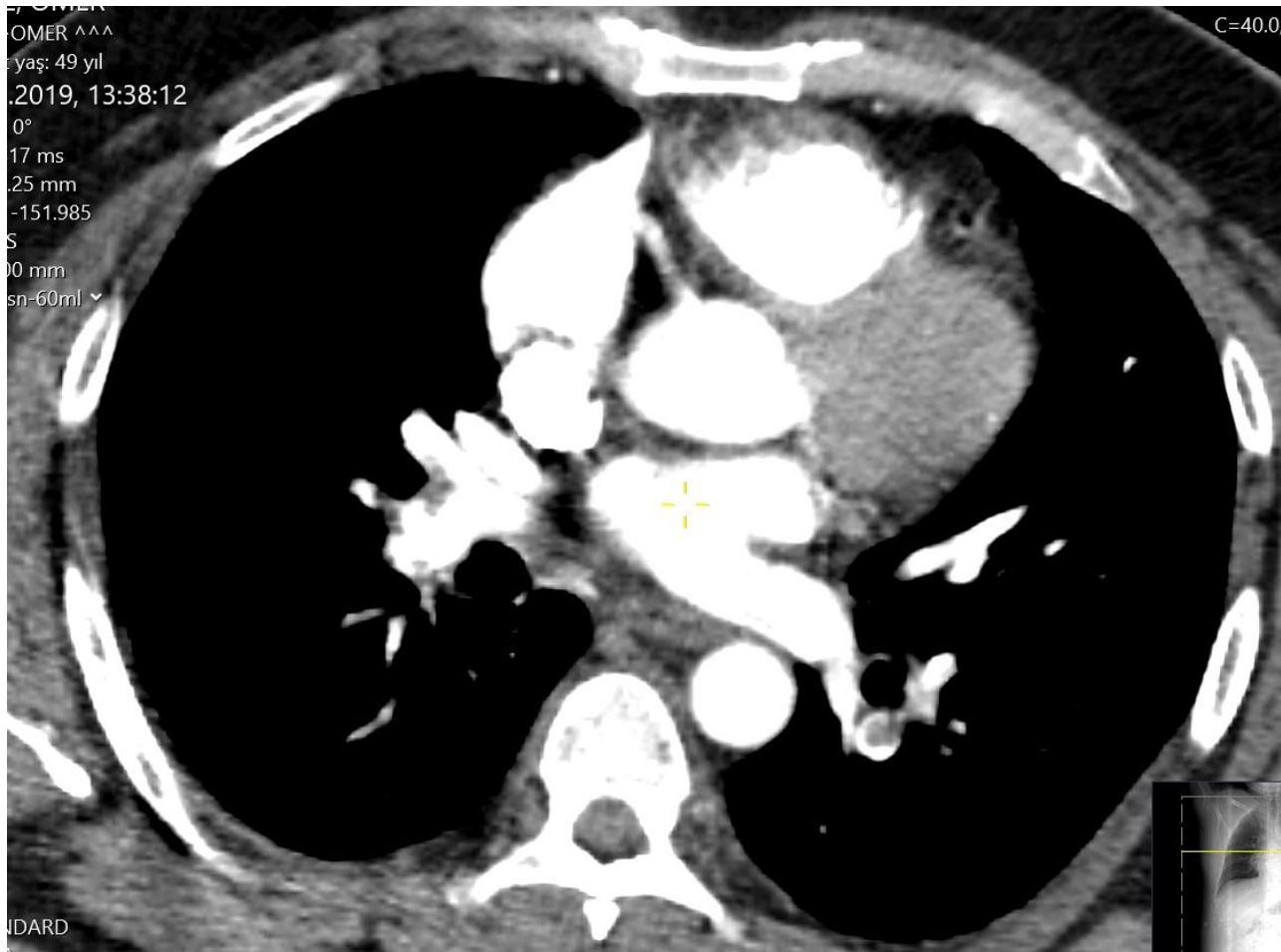
Hampton sign

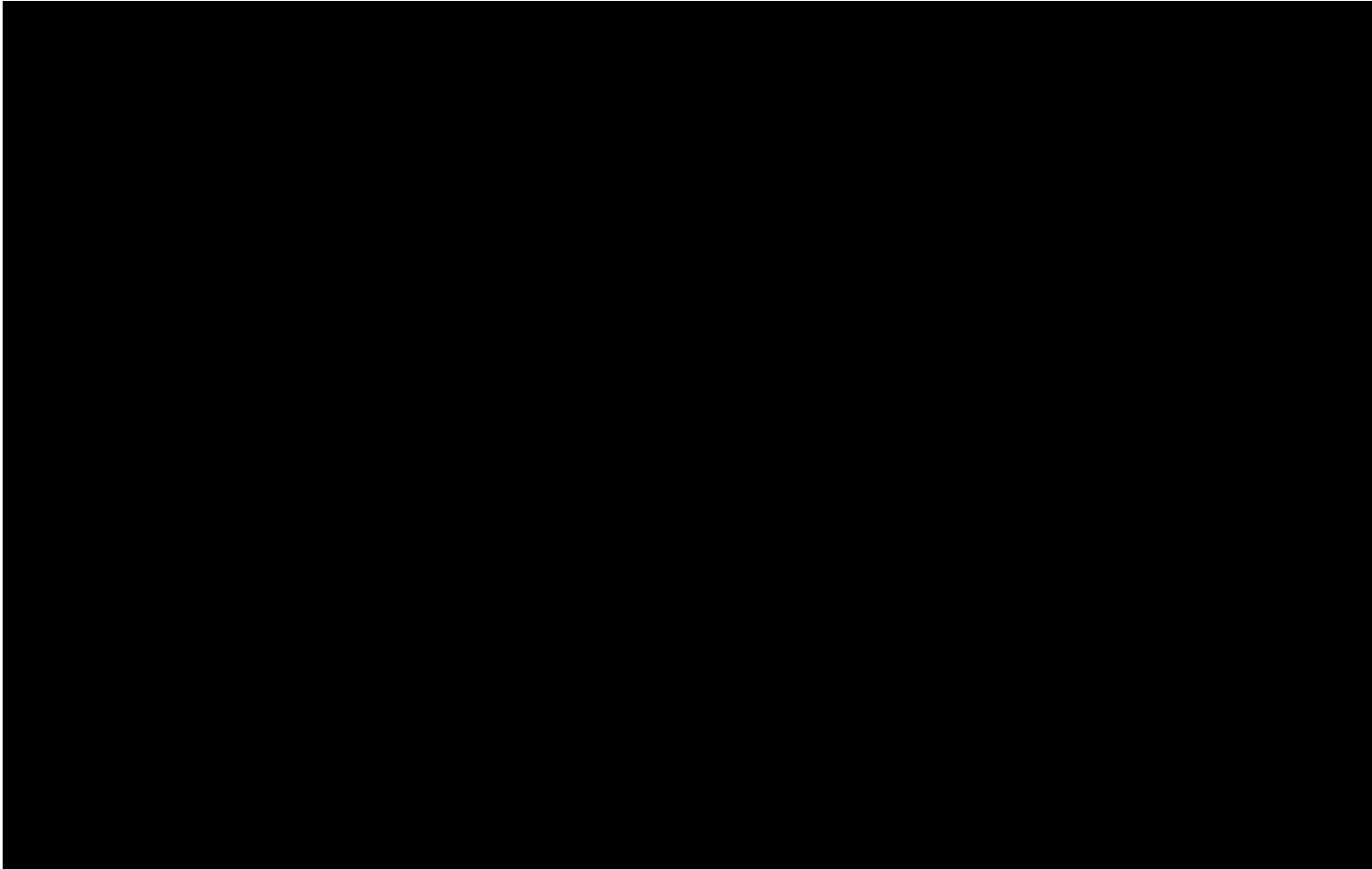
BT

APE tanısında kullanılan en yaygın yöntem multidedektör BT anjiografidir. Yeterli tanıya ulaşmak için BT cihazının ≥ 16 dedektörlü



Rim Sign (Delikli nane şekeri)





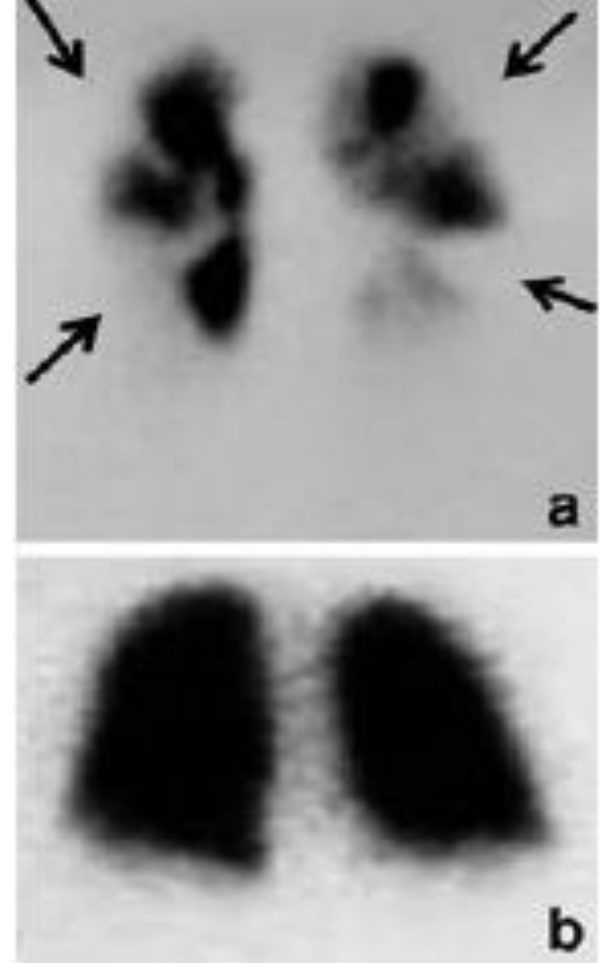
- Düşük ve orta klinik riski olan ve BT anjiyografisi negatif olan hastalarda APE olma olasılığı %2'nin altında iken,
- Yüksek klinik risk ve negatif BT anjiyografiye sahip hastalarda bu oran %5'in altındadır.

P/V SİNTİGRAFİSİ

Perfüze olmayan segmentin ventile olması PE yi düşündürür.

Özellikle GFR düşüklüğü veya başka bir nedenle BT anjiyografi çekilemeyen veya tanısı netleştirilemeyen hastalarda kullanılır.

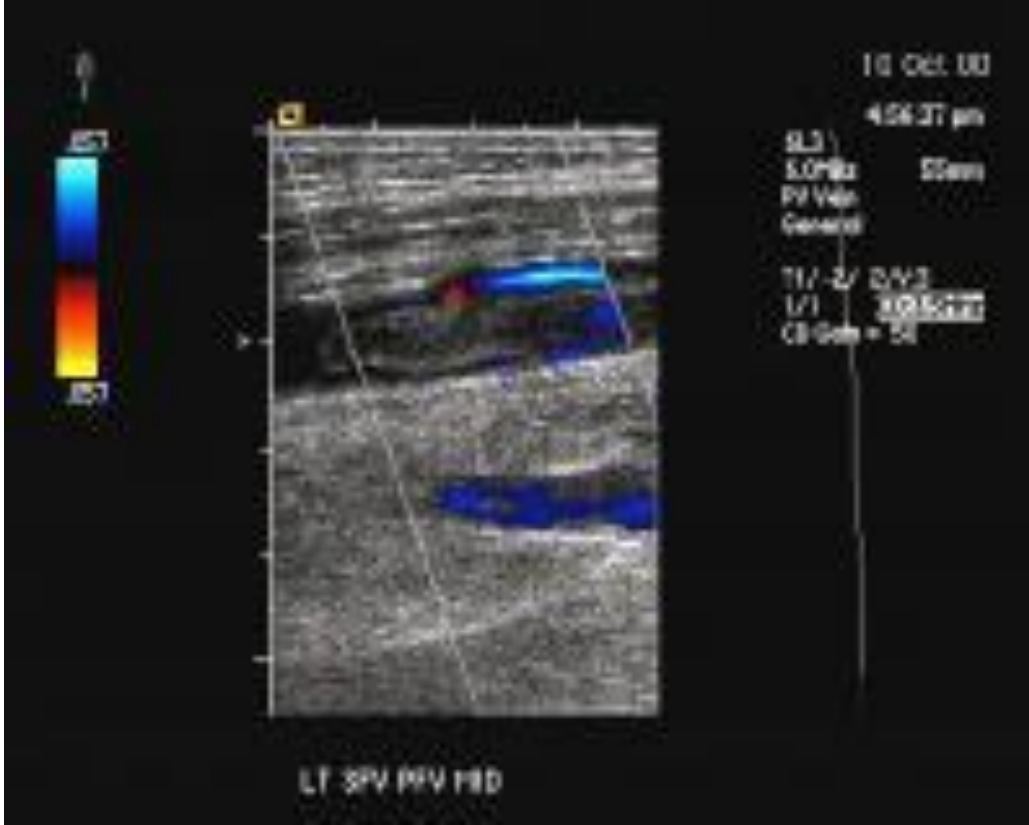
Sintigrafiden önce akciğer grafisi çekilmelidir. Özellikle **akciğer grafisi normal hastalarda** daha duyarlı iken akciğer grafisinde anormallik olan hastalarda yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir.



- **Düşük klinik riski olan hastalarda** normal veya düşük V/P sintigrafisi var ise APE olma ihtimali %4'ün altında iken
- Yine aynı hastalarda orta ve yüksek V/P sintigrafisi varsa APE olma ihtimali sırasıyla %16 ve %15'dir.

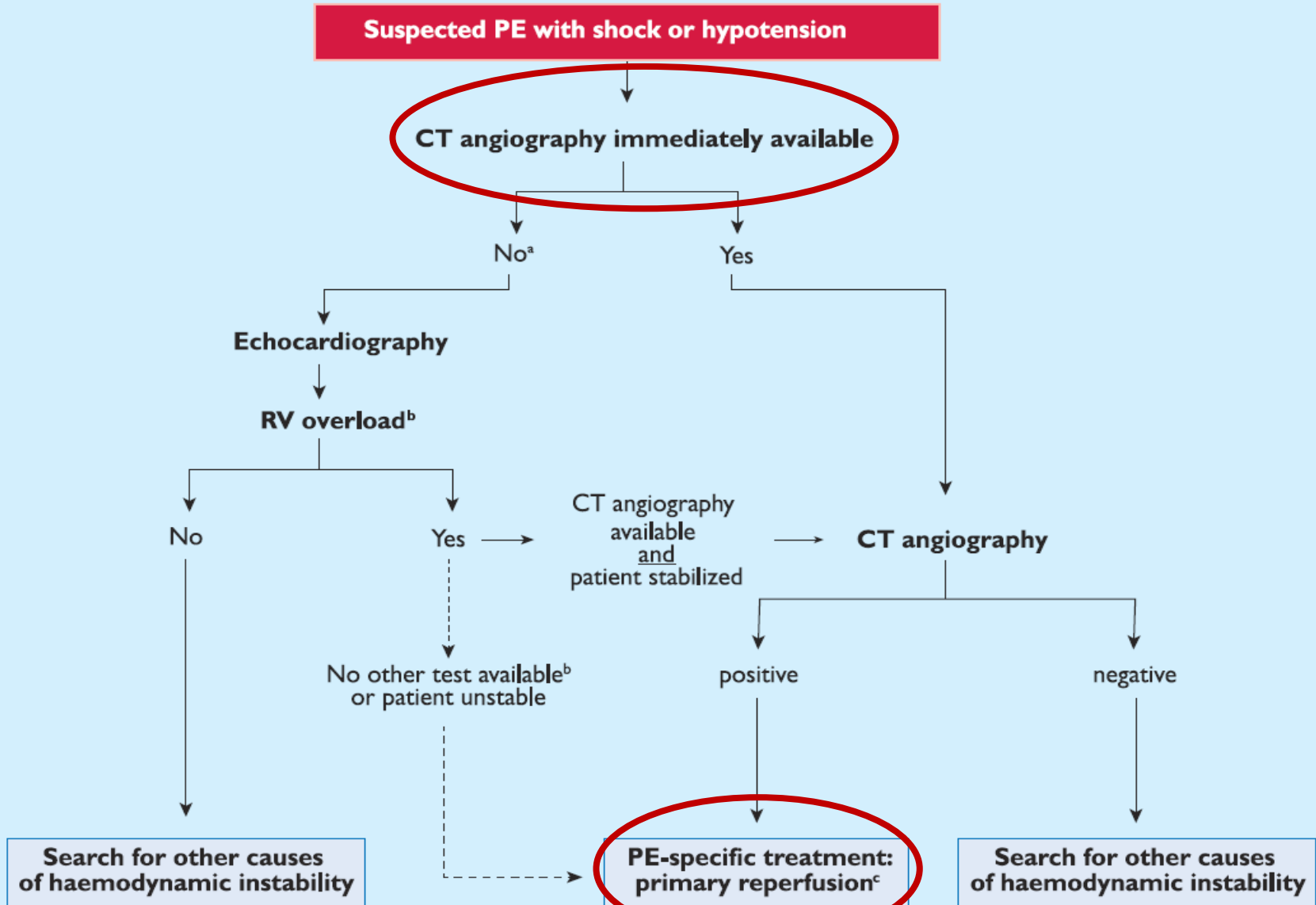
- **Yüksek klinik riski olan hastalarda** yüksek V/P sintigrafisi var ise APE olma ihtimali %96 iken, aynı hastalarda normal V/P sintigrafisi var ise APE olma ihtimali %0'dır.
- Yine yüksek klinik riski olan hastalarda düşük ve orta olasılıklı V/P sintigrafisi sonucu var ise APE olma ihtimali sırasıyla %40 ve %66'dır.

Renkli Doppler USG



*PTE de sadece %30 DVT Gösterilebilir, Gösterilemeyen Olgularda batin Yada pelvik bölgede büyük olasılıkla DVT vardır

Tani algoritması



Suspected PE without shock or hypotension

Assess clinical probability of PE
Clinical judgment or prediction rule^a

Low/intermediate clinical probability
or PE unlikely

High clinical probability
or PE likely

D-dimer

negative

positive

CT angiography

no PE

PE confirmed^c

No treatment^b

Treatment^b

CT angiography

no PE

PE confirmed^c

No treatment^b
or investigate further^d

Treatment^b

CT = computed tomographic; PE = pulmonary embolism.

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

^bTreatment refers to anticoagulation treatment for PE.

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

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

Pulmoner Emboli Sınıflaması

- **ATS 1999, ESC 2000, BTS 2003, ACEP 2003, ACCP 2004, ACCP 2008**

1- MASİF (Kardiak arrest, şok, hipotansiyon)

2- SUB-MASİF (normotansif PE + sağ kalp hastalığı)

3-NON-MASİF (normotansif PE - sağ kalp hastalığı YOK)

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	

Prognostic Model for Pulmonary Embolism: PESI Score

Class 1	Very low risk	≤ 65
Class 2	Low risk	66-85
Class 3	Intermediate risk	86-105
Class 4	High risk	106-125
Class 5	Very high risk	> 125

Predictor	Points	Predictor	Points
Age	Age in yrs	Clinical findings:	
Male	+10	Pulse ≥ 110/min	+20
Comorbid conditions:		SBP < 100 mm Hg	+30
Cancer	+30	Respiratory rate ≥ 30/min	+20
Heart failure	+10	Temperature < 36° C	+20
Chronic lung disease	+10	Altered mental status	+60
		O ₂ saturation < 90%	+20

sPESI

- 1- 80 Yaş üstü PESI Class III to V indicates moderate to very high 30-day mortality risk; sPESI
- 2- 90 saturasyon altı ≥ 1 point(s) indicate high 30-day mortality risk.
- 3- 100 sistolik kan basıncı altı
- 4- 110 nabız üstü
- 5- Kronik kardiyopulmoner hastalık
- 6- Malignite
- HERBİRİ 1 PUAN, HERHANGİ BİRİNİN OLMASI YETERLİ

Table 3. Thirty-Day Mortality Within Risk Strata Derived From the Original and the Simplified PESI in the Derivation and Validation Cohorts

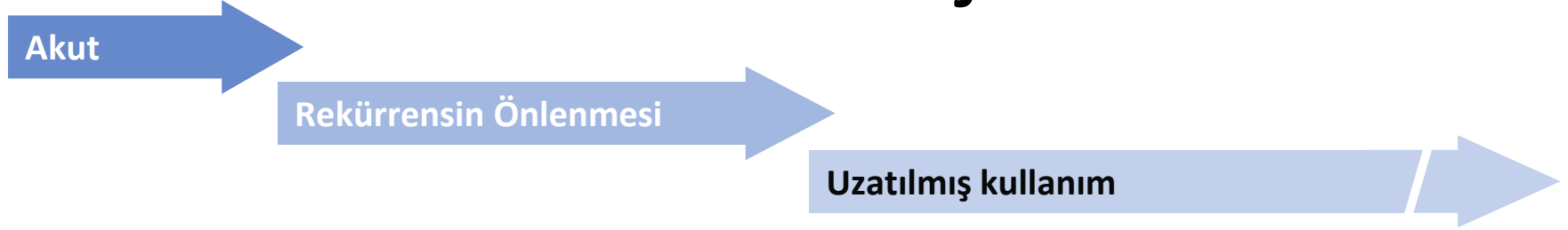
PESI Risk Categories	Original PESI Derivation Cohort, % (95% CI)		Simplified PESI Derivation Study Cohort, % (95% CI)	
	Patients (n=10 354)	Deaths ^a (n=953)	Patients (n=995)	Deaths (n=78)
Original				
I	19.4 (18.7-20.2)	1.1 (0.7-1.7)	14.3 (12.1-16.4) ^b	2.1 (0.2-4.5)
II	21.5 (20.7-22.3)	3.1 (2.5-4.0)	22.0 (19.4-24.6)	2.7 (0.6-4.9)
III	21.7 (20.9-22.5)	6.5 (5.5-7.6)	27.7 (25.0-30.5) ^b	5.4 (2.8-8.1)
IV	16.4 (15.7-17.1)	10.4 (9.0-11.9)	21.5 (18.9-24.1) ^b	10.3 (6.2-14.3)
V	21.0 (20.3-21.8)	24.5 (22.7-26.9)	14.5 (12.3-16.7) ^b	22.2 (15.4-29.0)
Low ^d	40.9 (40.0-41.8)	2.1 (1.7-2.6)	36.3 (33.3-39.3) ^c	2.5 (0.9-4.1)
High ^d	59.1 (58.1-60.0)	14.0 (13.1-14.9)	63.7 (60.7-66.7)	10.9 (8.5-13.3)
Simplified				
Low			30.7 (27.8-33.5)	1.0 (0.0-2.1)
High			69.3 (66.5-72.2)	10.9 (8.5-13.2)

- Sağ ventrikül disfonksiyonu için EKO da RV dilatasyonu ve /veya diastol sonu RV/LV oranının 0.9 veya 1.0 in üstünde olması; RV serbest duvar hipokinezisi; veya BT de diastol sonu RV/LV oranının 0.9 veya 1.0 in üstünde olması olarak tanımlanır.
- Myokard hasarı için **troponin I** veya **T** nin artışı veya sağ kalp yetmezliği sonucu olarak **natriüretik peptid** konsantrasyonunun artması olarak tanımlanır
- **Hipotansiyon veya şok** varsa ne PESI ne de laboratuvar testlerine bakmak gerekli değildir.

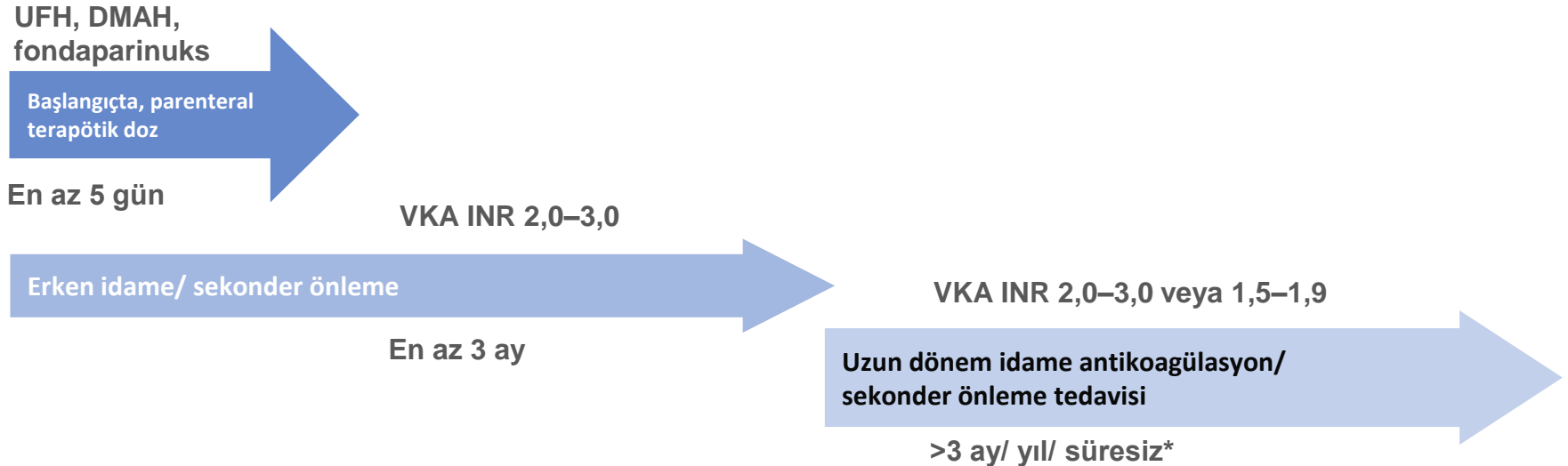
- **Hipotansiyon açıklama:**
- **Sistolik** kan basıncının 90 mmHg nin altında olması veya hipovolemi-sepsis-yeni başlayan aritmi olmadan 15 dk dan fazla süre **40 mmHg** den daha fazla düşüş yaşamaması

VTE: Hastalığın Fazları ve Konvansiyonel Antikoagülasyon Tedavisi Stratejileri

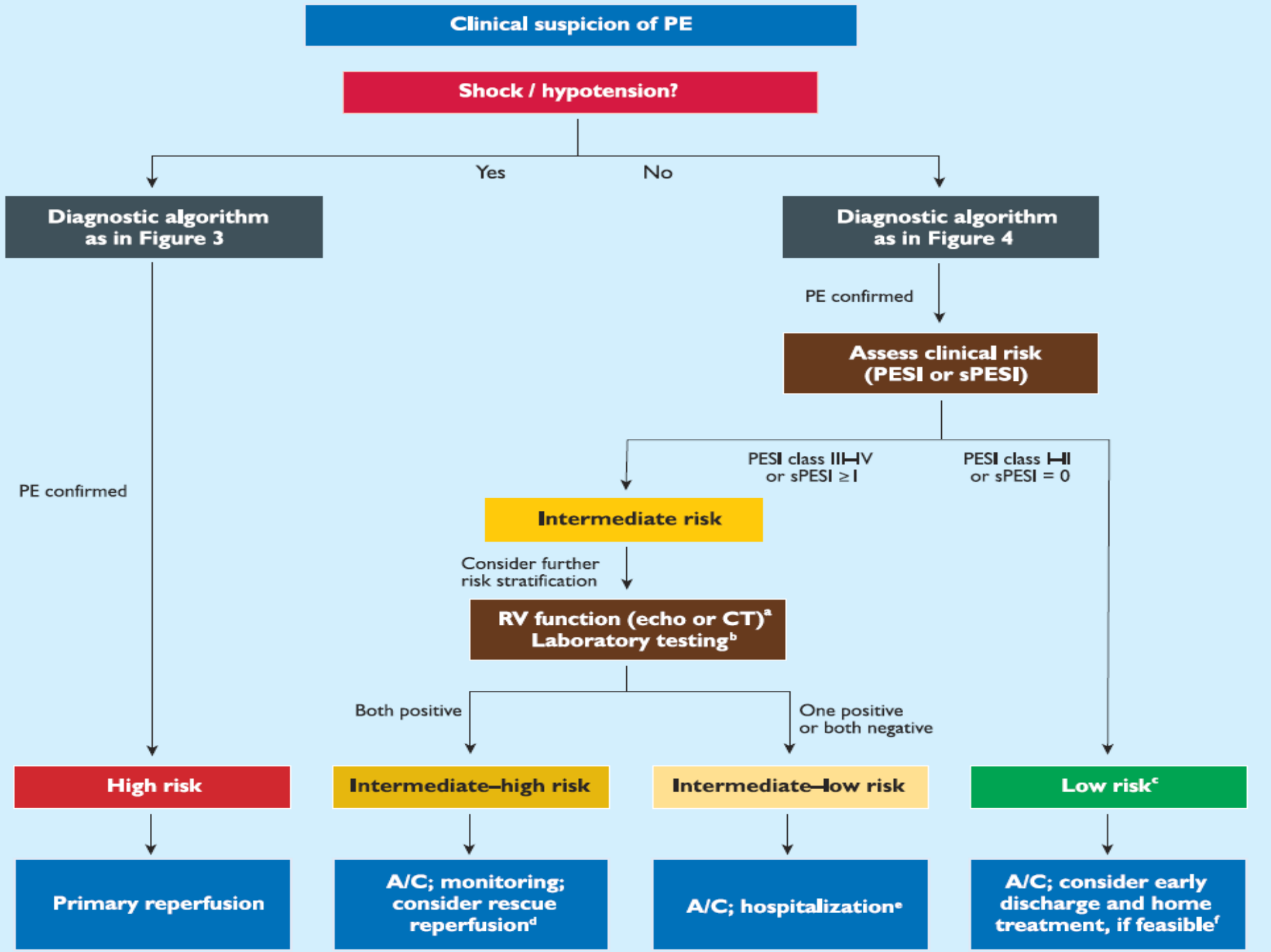
Tedavi Fazları



Konvansiyonel antikoagülan tedavisinin çeşitleri ve yoğunluğu



*Periyodik aralıklarla bireysel yarar-risk değerlendirmeleri yapılarak



Clinical suspicion of PE

Shock / hypotension?

Yes

No

**Diagnostic algorithm
as in Figure 3**

**Diagnostic algorithm
as in Figure 4**

PE confirmed

**Assess clinical risk
(PESI or sPESI)**

PE confirmed

PESI class III-IV
or sPESI ≥ 1

PESI class I-II
or sPESI = 0

Intermediate risk

Consider further
risk stratification

**RV function (echo or CT)^a
Laboratory testing^b**

Both positive

One positive
or both negative

High risk

Intermediate-high risk

Intermediate-low risk

Low risk^c

Primary reperfusion

**A/C; monitoring;
consider rescue
reperfusion^d**

A/C; hospitalization^e

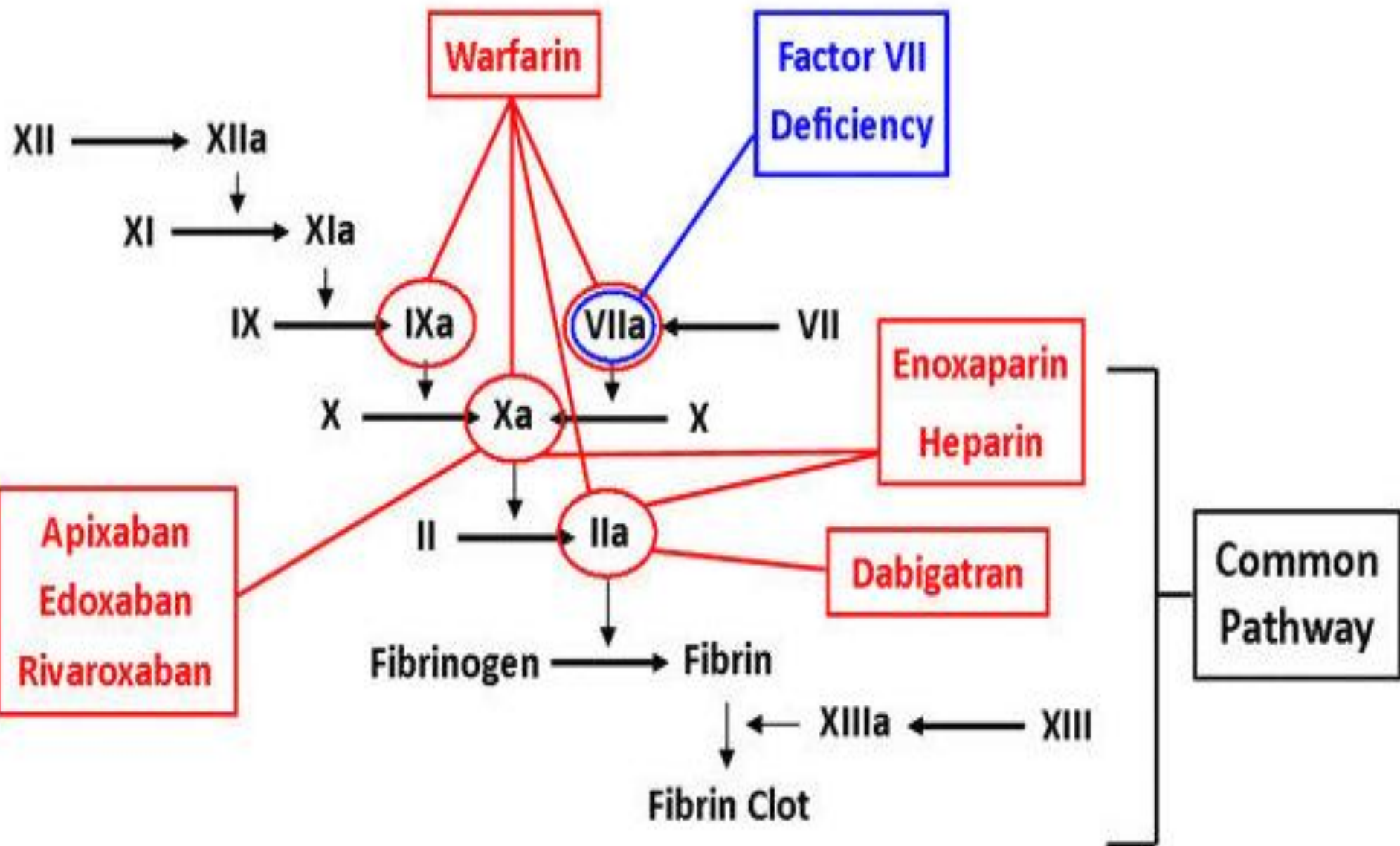
**A/C; consider early
discharge and home
treatment, if feasible^f**

Hemodinamik ve respiratuar destek

- Yüksek risk APE hastalarında ölümün temel nedeni düşük sistemik outputa neden olan akut sağ kalp yetmezliğidir. Bu nedenle destekleyici tedavi bu hastalarda çok önemlidir.
- Agresif volüm yüklemesinin RV fonksiyonunu bozarak faydadan çok zarar verebileceğinden **ılımlı sıvı replasmanı (500 mL)** önerilmektedir.
- Diğer tedaviler ile beraber gerektiğinde **vazopressörler (norepinefrin gibi)** kullanılması önerilir.

Intrinsic Pathway

Extrinsic Pathway



Antikoagölan tedavi

- Hem **mortalite** hem de **nüksün önlenmesi** için gerekir.
- Standart antikoagölasyon tedavi **en az 3 ay** olmalıdır. Bu sürede tedavi unfraksiyone heparin (UFH), düşük molekül ağırlık heparin (DMAH) veya fondaparinux ile başlamalı (5-10 gün) ve warfarin veya yeni oral antikoagölanlar (YOAK) ile devam edilmedir.
- Eğer YOAK'lardan **rivaroksaban veya apixaban** verilecek ise bu ilaçlara direk olarak veya 1-2 gün UFH, DMAH veya fondaparinux aldıktan sonra başlanabilir.

- **Parenteral antikoagölasyon:** Klinik olasılığı **yüksek ve orta** olan hastalarda tahlil-görüntüleme sonuçlarını beklerken parenteral antikoagölan başlanmalıdır. Subkütan DMAH, subkütan fondaparinux veya UFH olarak tedaviye başlanabilir.
- DMAH ve fondaparinux **daha az major kanama ve heparin ilişkili trombositopeni riski taşıdığı** için UFH'e tercih edilmelidir.
- Ancak **trombolitik tedavi planlanıyorsa, kreatinin klirensi 30 ml/dk nın altında ise ve aşırı obezite var ise** ilk tercih UFH olmalıdır.

- UFH başlangıçta yükleme dozu olarak 80 IU/kg iv bolus ardından 18 IU/kg/saat hızda %5'lik dekstroz solusyonu içine sıklıkla 24 saatlik dozlar halinde verilir.
- (örnek: 60 kg lik bir hasta için $60 \times 80 = 4800$ IU iv bolus, ardından $60 \times 18 \times 24(\text{saat}) = 25920$ IU/gün).

	Doz	Aralık
<u>Enoxiparin</u>	1.0 mgr/kg 1.5 mgr/kg	12 saatte bir Günde bir
<u>Tinzaparin</u>	175 U/kg	Günde bir
<u>Dalteparin</u>	100 IU/kg 200 IU/kg	12 saatte bir Günde bir
<u>Nadroparin</u>	86 IU/kg 171 IU/kg	12 saatte bir Günde bir
<u>Fondaparinux</u>	5 mgr (<50 kg) 7.5 mgr (50-100 kg) 10 mgr (>100 kg)	Günde bir
Bemiparin	115 IU/kg 50 kg < 5000 IU 50-70 kg = 7500 IU 70 kg > 10000 IU	Günde bir

- **Vitamin K antagonistleri (Varfarin):** UFH, DMAH veya fondaparinux ile tedaviye başlandıktan sonra 24 saat içinde varfarin tedaviye eklenir ve **ardışık iki gün** INR değeri 2.0-3.0 aralığında saptanır ise diğer ilaçlar kesilerek varfarin ile tedaviye devam edilir.
- Varfarin 60 yaşının altındaki hastalarda ilk gün 10 mgr başlanabilir veya ayaktan takip edilen- yaşlı hastalarda ilk 5 mgr olarak başlanabilir. Sonrasında da 5 mgr/gün verilerek INR değerine göre dozu ayarlanır.

İdeal antikoagülan nasıl olmalı?

- Oral alınmalı
- Etkisi hızlı başlamalı ve hızlı sonlanmalı
- Öngörülen terapötik etkisi sabit olmalı
- İlaç veya yiyeceklerle etkileşmemeli
- Monitörizasyon gerekmemeli (Fakat gerektiğinde moniterize edilebilmeli)
- Antidotu olmalı
- Renal ve hepatik hastalıklarda iyi tanımlanmış farmakokinetiğe sahip olmalı
- Maliyet-fayda etkinliği iyi olmalı

Oral antikogülanlar

İlaç	Warfarin	Rivaroksaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Betrixaban (profilaxi)
Hedef	Vitamin K epoxid redüktaz	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin	Faktör Xa	Faktör Xa
Yarılanma ömrü (saat)	40	3-9	8-15	7-17	8-11	19-27
Monitörizasyon	INR	-	-	-		
Kullanımı	Günde tek	Günde tek	Günde iki	Günde iki	Günde tek	Günde tek
Tahlil	PT/INR	Antifaktör Xa	Antifaktör Xa	Ecarin clotting time	Antifaktör Xa	Antifaktör Xa
İlaç etkileşimleri	CYP 2C9, 1A2, 3A4	CYP 3A4 İnhibitor	CYP 3A4 İnhibitor	P-gp	P-gp	P-gp

Trial	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	Edoxaban
	RE-COVER [27]	RE-COVER II [43]	EINSTEIN-DVT [40]	EINSTEIN-PE [44]	AMPLIFY [45]	Hokusai-VTE [28]
Year	2009	2014	2010	2012	2013	2013
Design	Double-blind	Double-blind	Open-label	Open-label	Double-blind	Double-blind
# of patients	2539	2589	3449	4832	5395	8292
LMHW/heparin bridge	Yes	Yes	No	No	No	Yes
Treatment protocol	Dabigatran 150 mg BID	Dabigatran 150 mg BID	Rivaroxaban 15 mg BID for 3 weeks; then 20 mg daily	Rivaroxaban 15 mg BID for 3 weeks; then 20 mg daily	Apixaban 10 mg BID for 7 days; then 5 mg BID	Edoxaban 60 mg daily; or 30 mg daily for patients w/CrCl 30–50 ml/min, weight ≤ 60 kg, or receiving P-glycoprotein inhibitors
Duration of therapy (months)	6	6	3, 6, or 12	3, 6, or 12	6	≤ 12
Primary efficacy outcome	Recurrent VTE and related death	Recurrent VTE and related death	Recurrent VTE	Recurrent VTE	Recurrent VTE and related death	Recurrent VTE and related death
Event rate of primary efficacy outcome: NOAC vs. VKA	2.4% vs. 2.1%	2.3% vs. 2.2%	2.1% vs. 3.0%	2.1% vs. 1.8%	2.3% vs. 2.7%	3.2% vs. 3.5%
Hazard ratio (HR), 95% confidence interval (CI)	1.10 (0.65–1.84)	1.08 (0.64–1.80)	0.68 (0.44–1.04)	1.12 (0.75–1.68)	0.84 (0.60–1.18)	0.89 (0.70–1.13)
Primary safety outcome	Major bleed	Major bleed	Major or CRNM bleed	Major or CRNM bleed	Major bleed	Major or CRNM bleed
Event rate of primary safety outcome: NOAC vs. VKA	1.6% vs. 1.9%	1.2% vs. 1.7%	8.1% vs. 8.1%	10.3% vs. 11.4%	0.6% vs. 1.8%	8.5% vs. 10.3%
HR, 95% CI	0.82 (0.45–1.48)	0.69 (0.36–1.32)	0.97 (0.76–1.22) <i>P</i> = 0.77	0.90 (0.76–1.07) <i>P</i> = 0.23	0.31 (0.17–0.55)	0.81 (0.71–0.94) <i>P</i> = 0.004

p	APIXABAN (ELIQUIS)	DABİGATRAN (PRADAXA)	EDOXABAN (LIXIANA)	RİVAROKSABAN (XARELTO)
DVT-PE Tedavisi	2X10 mgr (7 gün) Sonrasında 2X5 mgr	<u>Parenteral tedaviden 5-10 gün sonra</u> 2x150 mgr	<u>Parenteral tedaviden 5-10 gün sonra</u> 1x60 mgr Kreat kl:35-50 veya 60 kg den zayıf ise 1x30 mgr <u>Kreat kl>95 ise kullanılmamalı</u>	2x15 (21 gün) Sonrasında 1x20 mgr
Nüksü önlemek için uzatılmış düşük doz tedavi	2x2.5	2x150	-	1x10
Renal doz	<u>Kr. Kle. < 25</u>	Kr. Kle. <30	Kr. Kle. <30	Kr. Kle. <30
Kc yetmezliği	Child-Pugh B: Dikkatli kullan Child-Pugh C: Kullanma	Child-Pugh C: Bilgi yok	Child-Pugh B-C: Kullanma	Child-Pugh B-C: Kullanma

İlaçlar arası geçişi nasıl yapalım?

- VKA'lardan RİVAROKSABANA geçiş
 - INR ≤ 3 olduğunda VKA tedavisi kesilmeli ve rivaroksaban başlanmalıdır
 - INR ölçümü rivaroksaban ölçümü için uygun değildir ve kullanılmamalıdır; yalnızca rivaroksaban ile tedavi rutin koagülasyon takibi gerektirmez
- Parenteral bir antikoagülandan rivaroksabana geçiş
 - Rivaroksaban bir sonraki planlanmış parenteral tıbbi ürün (DMAH gibi) uygulamasından 0-2 saat önce veya sürekli olarak uygulanan bir parenteral tıbbi ürünün (i.v. UFH gibi) kesilmesiyle birlikte başlanmalıdır
- Rivaroksabandan parenteral antikoagülanlara geçiş
 - Bir sonraki rivaroksaban dozunun verileceği zamanda ilk parenteral antikoagülan dozu verilmelidir

Cerrahi ve YOAK

Low Bleeding Risk Procedure (2 day risk of major bleed <2%)

- Minor dental procedures (simple dental extractions, endodontics, prosthetics)
- GI procedure (colonoscopy or endoscopy)
- Orthopedic arthroscopy or shoulder/foot/hand surgery
- Cutaneous/lymph node biopsy
- Abdominal hysterectomy or abdominal hernia repair
- Coronary angiography
- Laparoscopic cholecystectomy
- Bronchoscopy +/- biopsy
- *Epidural injection with INR <1.2*

High Bleeding Risk Procedures (2 day major bleeding risk $\geq 2\%$)

- Multiple tooth extractions
- Cardiac procedure: heart valve replacement, CABG, AAA repair
- Neurosurgical/urologic/head and neck/abdominal/breast cancer surgery
- Major orthopedic surgery
- Transurethral resection of the prostate (TURP)
- Kidney or liver biopsy
- Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) placement
- Any major operation with procedure duration >45 minutes

İlaç	Warfarin	Rivaroksaban	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban
Hedef	Vitamin K epoxid redüktaz	Faktör Xa	Faktör Xa	Trombin	Faktör Xa
Yarılanma ömrü (saat)	40	3-9	8-15	7-17	8-11

Time from last dose

1. For low risk bleed
2. For high risk bleed

Time from procedure

**MİNÖR CERRAHİDEN 24 SAAT,
MAJOR CERRAHİDEN 48 SAAT ÖNCE KESİLMELİ**

- Based on clinical risk for hemorrhage
- All DOACs have quick onset of action

		Day -4	Day -3	Day -2	Day -1	<u>Day of surgery</u>	Day +1	Day +2	
Minor bleeding risk	Dabi					No bridging ★ Restart ≥ 6h post surgery			
	Apix								
	Edo / Riva (AM intake)								
	Edo / Riva (PM intake)								
Low bleeding risk	Dabi		 <small>(if CrCl ≥ 30)</small>	 <small>(if CrCl ≥ 50) (if CrCl ≥ 80)</small>		No bridging ★			
	Apix								
	Edo / Riva (AM intake)								
	Edo / Riva (PM intake)								

High bleeding risk

Day -4

Day -3

Day -2

Day -1

Day of surgery

Day +1

Day +2

Dabi



(if CrCl \geq 30)



(if CrCl \geq 50)

(if CrCl \geq 80)

No bridging (heparin / LMWH)

Consider plasma level measurements (in special situations *)

No bridging



Consider postoperative thromboprophylaxis per hospital protocol

Restart \geq 48h (-72h) post surgery



Apix



Edo / Riva (AM intake)



Edo / Riva (PM intake)



	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or adequate local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. 12 h or 24 h after last intake)			
	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl \geq 80 mL/min	\geq 24 h	\geq 48 h	\geq 24 h	\geq 48 h
CrCl 50–79 mL/min	\geq 36 h	\geq 72 h	\geq 24 h	\geq 48 h
CrCl 30–49 mL/min	\geq 48 h	\geq 96 h	\geq 24 h	\geq 48 h
CrCl 15–29 mL/min	Not indicated	Not indicated	\geq 36 h	\geq 48 h
CrCl <15 mL/min	No official indication for use			

No bridging with LMWH/UFH

Trombolitik Tedavi: Plazminojenin plazmine dönüşümünü sağlayarak trombus erimesinin sağlanması

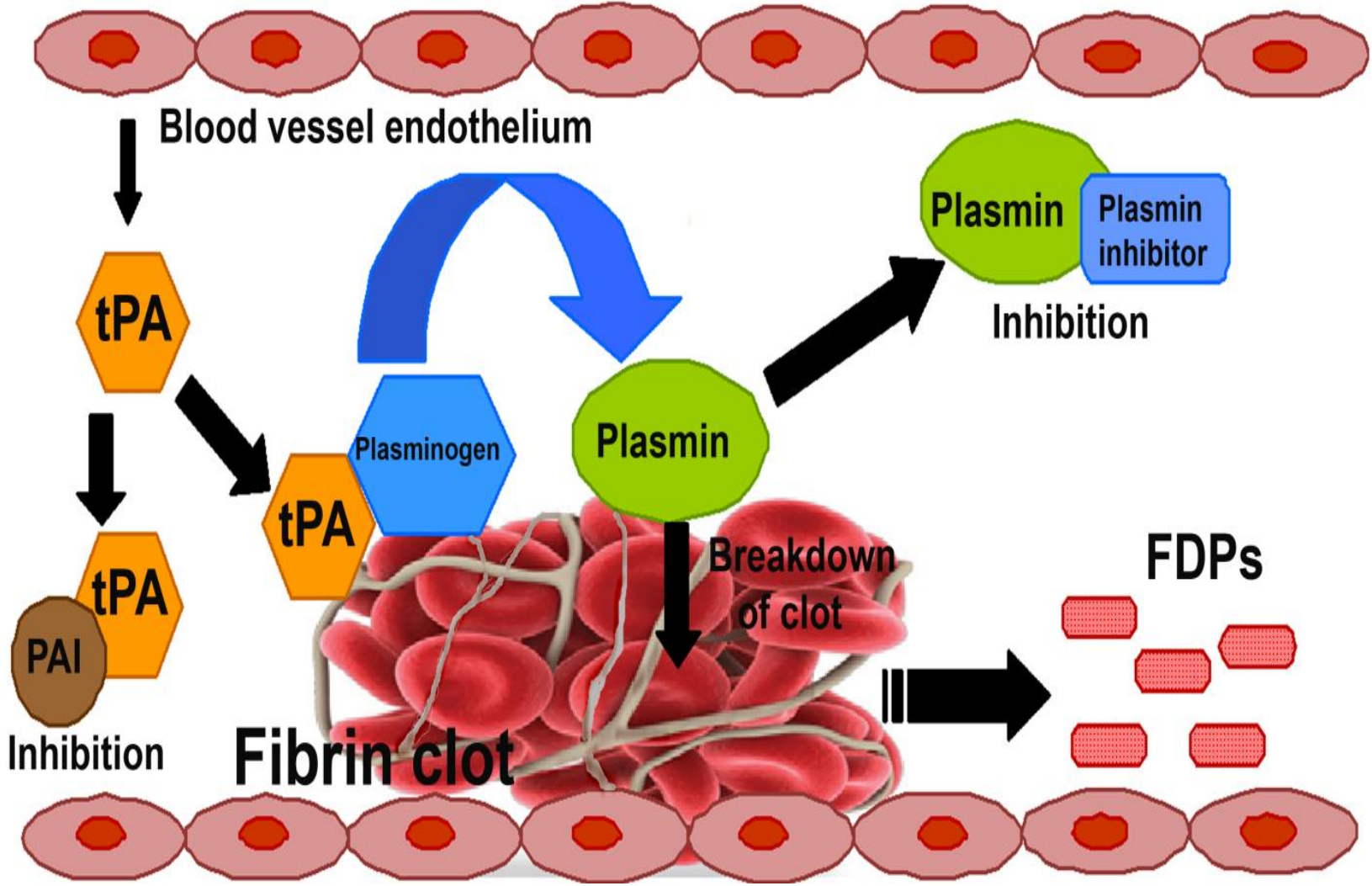


Table 1 Key Characteristics of Thrombolytic Agents²³⁻²⁶

	Streptokinase	Urokinase	Alteplase	Reteplase	Tenecteplase
Generation	First	First	Second	Third	Third
Clot-specific?	No	No	Yes	Yes	Yes
Half-life (minutes)	12	7-20	4-10	11-19	15-24
FDA-approved for PE?	Yes	Yes	Yes	No	No

PE = pulmonary embolism; FDA = Food and Drug Administration.

Tedavi seçenekleri

PULMONER TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU - 2015

Tablo 1. Masif PTE'de trombolitik tedavi^a

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 ^b	50 mg/saat ^c	2 saat

^a Tüm ilaçlar periferik damardan intravenöz yolla verilirler. SK: Streptokinaz; UK: Ürokinaz; rt-TPA: Rekombinan doku plazminojen aktivatörü

^b rt-PA bazı gruplar tarafından alternatif olarak 1-2 dakikada 10 mg yükleme dozu ve takiben 90 mg/iki saatlik infüzyon olarak uygulanmaktadır.

^c 65 kilogramın altındaki hastalarda iki saatlik toplam doz: 1,5 mg/kg olarak hesaplanır.

Hangi trombolitik dozu?

Thrombosis Research 133 (2014) 357–363



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

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



Regular Article

Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis



Zhu Zhang ^a, Zhen-guo Zhai ^{a,*}, Li-rong Liang ^a, Fang-fang Liu ^a, Yuan-hua Yang ^a, Chen Wang ^{a,b}

Table 1

Characteristics of the included of randomized controlled trials comparing different dosages and regimens of rt-PA or heparin in the treatment of acute PE.

	Patients No.	Inclusion criteria	Intervention	Length of follow-up
low dose rt-PA vs. heparin				
Levine et al., 1990	58	affirmed by imaging tests, symptoms or signs of PE within 14d, hemodynamically stable, without contraindication of anticoagulation.	rt-PA: 0.6 mg/kg bolus 2 min placebo: NS 0.6 mg/kg bolus 2 min	7d
Sharifi et al., 2013	121	affirmed by imaging tests, symptoms or signs of PE within 10d, Moderate* PE without contraindication of anticoagulation	rt-PA: 10 mg bolus, ≤40 mg/2 h Heparin: 80U/kg bolus + 80U/kg/h or enoxaparin: 1 mg/kg ih bid	28d
low dose rt-PA vs. standard dose rt-PA				
Goldhaber et al., 1994	90	≥18 years, affirmed by imaging tests, symptoms of PE within 14d, without contraindication of anticoagulation	low dose: 0.6 mg/kg bolus 15 min max 50 mg standard dose: 100 mg infusion 2 h	20 to 28 h
Sors et al., 1994	53	≥18y, affirmed by imaging tests, symptoms or signs of PE within 14 days mPAP ≥ 20 mmHg and Miller score ≥ 17/34	low dose: 0.6 mg/kg bolus 15 min max 50 mg standard dose: 100 mg infusion 2 h	20 to 28 h
Wang et al., 2010	118	18 to 75y, affirmed by imaging tests, symptoms or signs of PE within 15 days, hemodynamically massive PE [§] or anatomically massive PE [#]	low dose: 50 mg infusion 2 h standard dose: 100 mg infusion 2 h	14d

PE: pulmonary embolism; PA: pulmonary angiography; rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator; ih = subcutaneously; mPAP = mean pulmonary arterial pressure.

* Moderate PE was defined as the presence of signs and symptoms of PE plus computed tomographic pulmonary angiographic involvement of >70% involvement of thrombus in >2 lobar or left or right main pulmonary arteries or by a high probability ventilation/perfusion scan showing ventilation/perfusion mismatch in ≥ 2 lobes.



- 5 çalışma, 440 hasta,
- Standart doz ile düşük dozu karşılaştıran 3 çalışma, Hasta sayısı **261**.
- 3 tanesi düşük doz rt-PA (0.6 mg/kg, maximum 50 mg veya **50 mg infüzyon 2 h**) ile standart dozu (**100 mgr, 2 saatte**) karşılaştırıyor.
- Düşük doz tedavi alan 162 hastadan 7 tanesinde majör kanama olurken, tam doz tedavi alan 99 hastanın 11 inde majör kanama gelişiyor (**p=0.03**).
- PE nüksü açısından iki grup arasında farklılık yok (takip süresi en uzun 14 gün).

Conclusion

This meta-analysis showed that low dose rt-PA was superior to standard dose rt-PA in preventing major bleeding events and remained similar efficacy. In addition, compared with heparin, low dose rt-PA didn't increase the risk of bleeding for eligible PE patients. The results of this meta-analysis were hypothesis-generating. It should be pointed out that larger well-designed multicenter RCTs are needed to confirm the efficacy and safety of low-dose rt-PA regimen in eligible patients with acute PE. Physicians should be cautious in their clinical practice when considering low dose rt-PA therapy to be extended to even broader spectrum of acute PE.

Geç kalınmış olgularda trombolitik tedavi verebilir miyim?

Relation of Duration of Symptoms With Response to Thrombolytic Therapy in Pulmonary Embolism

(Am J Cardiol 1997;80:184-188)

5 çalışmadan toplam 308 hasta

Semptomlar başlamasından itibaren ortalama geçen süre 3.7 ± 0.2 gün

Tedavi tPA veya ürokinaz ile

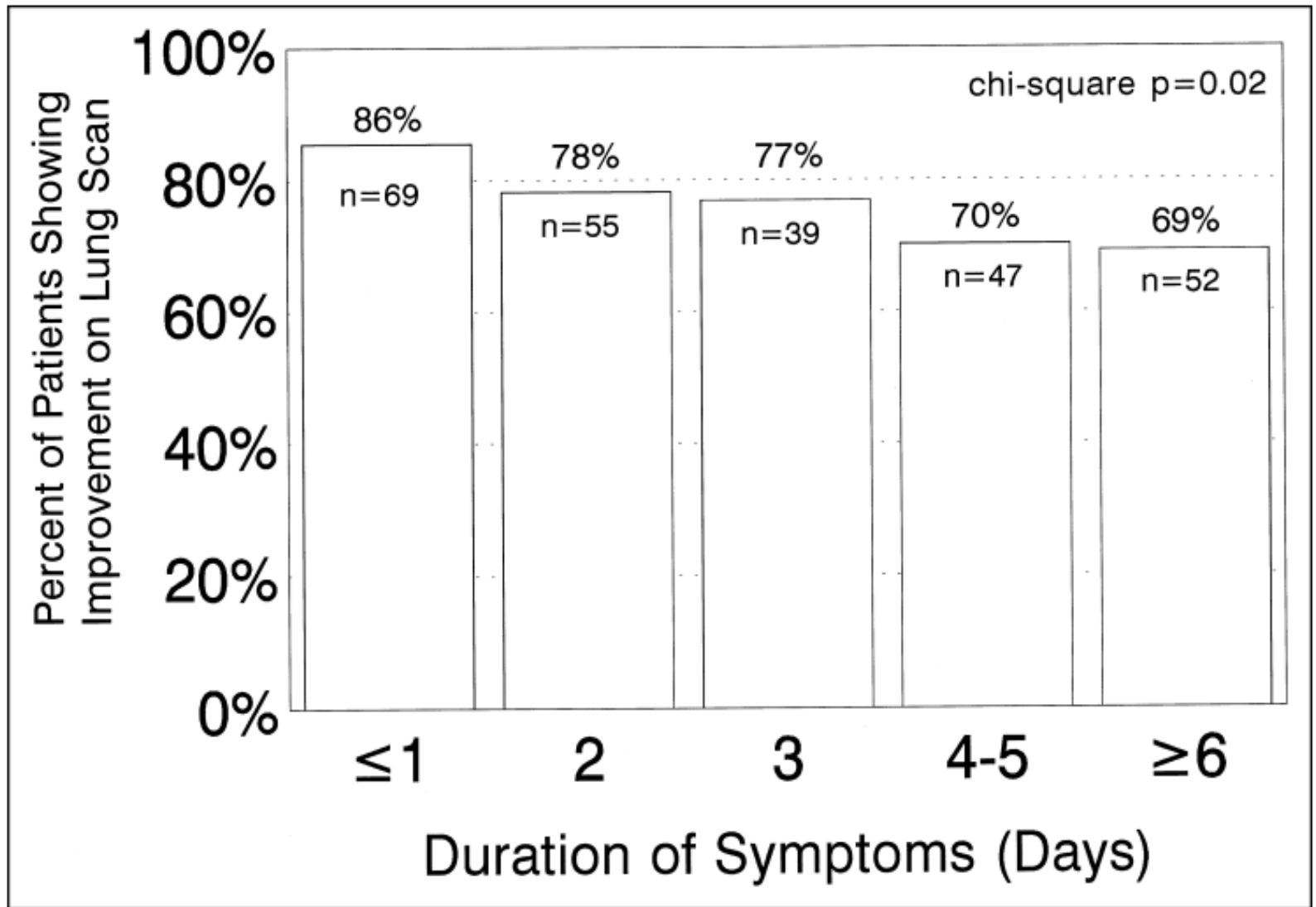


FIGURE 1. Percent of patients showing lung scan improvement, grouped by duration of symptoms.

**NE KADAR ERKEN TEDAVİYE BAŞLARSAK, O KADAR ETKİLİ
FAKAT SEMPTOMLARIN BAŞLAMASINDAN 6-14 GÜN GEÇMİŞ
OLSA DA TROMBOLİTİK TEDAVİ VERİLEBİLİR.**

Trombolitik tedavi sonrası heparin?

- Streptokinaz ve ürokinaz verilirken heparin infüzyonunun durdurulması gerekmektedir.
- Rt-PA verirken heparini durdurmamıza gerek yok.
- Trombolitik tedavi başlanacağı zaman DMAH alan hastalar bir sonraki dozunu 12 veya 24 saat sonra almalıdır (ilacın günde 1 veya 2 kere kullanımına göre).
- Heparinin hızlı geri döndürülebilir etkisinden dolayı trombolitik sonrası ilk başta DMAH yerine **heparin** verilmesi önerilmektedir.

- Eğer trombolitik tedavi esnasında heparin kesilmiş ise, **bolus doz kullanmadan heparine tekrar başlayın** ve APTT kontrolü yaparak heparin infüzyonunu en az 4 saat sürdürmek öneriliyor.
- Birçok yazar kliniklerinde heparin infüzyonuna **1 gün** daha devam ettikten sonra DMAH a geçtiğini belirtiyor (aPTT<140 ise direk DMAH başlanabiliyor, aPTT>140 ise 2 saat sonra başlanması öneriliyor).

- Trombolitik tedavi alan hastaların **%9.9**'unda major kanama, **%1.7**'sinde ölümcül veya intrakranial kanama gelişmektedir.

Trombolitik kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar*

- Herhangi bir zamanda hemorajik inme veya nedeni bilinmeyen kökenli inme
- Son 6 aydaki iskemik inme
- Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazmaları
- Son 3 haftada yeni travma / cerrahi / kafa travması
- Son 1 ay içindeki gastrointestinal kanama
- Bilinen kanama riski

Relatif kontrendikasyonlar

- Son 6 ay içerisinde geçici iskemik atak
- Oral antikoagülan tedavi
- Gebelik veya doğum sonrası bir hafta içinde
- Dekompresyon yapılamayacak girişim alanı olması
- Travmatik resusitasyon yaşamış olması
- Refrakter hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 180 mm Hg)
- İleri karaciğer hastalığı
- Enfektif endokardit
- Aktif peptik ülser

*Hayatı tehdit eden yüksek riskli akut pulmoner emboli varlığında kesin kontrendikasyonlar relatif hale gelebilir.

Kateter ile verilen trombolitik tedavi

- Sistemik trombolitik tedavideki majör problem **KANAMA**
- Özellikle de intrakranial kanama
- Kateter ile verilen trombolitik tedavinin yüksek lokal konsantrasyona ulaşması ve intrakranial kanamanın çok nadir görülmesi 2 önemli avantaj oluşturmaktadır.

Antithrombotic Therapy for VTE Disease

CHEST Guideline and Expert Panel Report



CHEST 2016; 149(2):315-352

- Akut embolisi olup trombolitik tedavi gerektiren hastalarda kateter aracılı trombolitik yerine sistemik trombolitik tedavi önerilmektedir (2C).
- Ama hipotansiyonu olup yüksek kanama riski olan, sistemik trombolitik tedavinin başarısız olduğu veya saatler içinde exitus olacağını düşündüğümüz hastalarda eğer imkanlar hazır ise kateter ile trombolitik tedavi verilebilir (2C).

British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE)

Luke S G E Howard,¹ Steven Barden,² Robin Condliffe,³ Vincent Connolly,⁴ Christopher W H Davies,⁵ James Donaldson,⁶ Bernard Everett,⁷ Catherine Free,⁸ Daniel Horner,^{9,10} Laura Hunter,¹¹ Jasvinder Kaler,¹² Catherine Nelson-Piercy,¹³ Emma O'Dowd,¹⁴ Raj Patel,¹⁵ Wendy Preston,¹⁶ Karen Sheares,¹⁷ Campbell Tait¹⁸

Howard LSGE, et al. *Thorax* 2018;**73**:ii1–ii29. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-211539

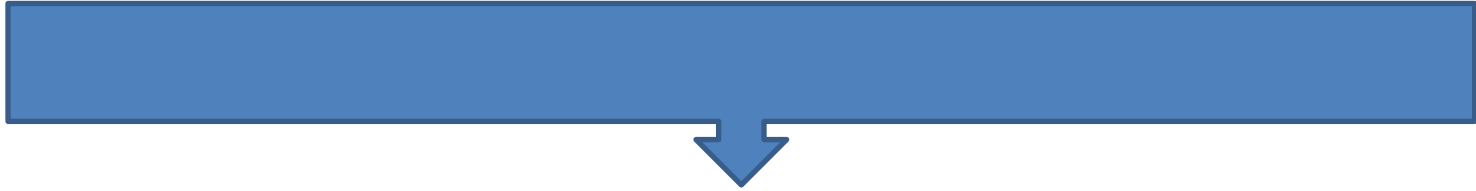
PULMONER EMBOLİ HASTALARININ %37-44 Ü AYAKTAN TEDAVİ İÇİN UYGUN OLDUĞU SAPTANMIŞ.

- Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) class I/II,
- sPESI 0 veya
- Hestia 0 kriterlerini taşıyorsa ayaktan tedavi açısından hasta değerlendirilmelidir. (Grade B)
- PESI veya sPESI düşük riskli ise, hastanın evde tedavisi için dışlama kriterleri kullanılmalıdır (Grade B).

Dışlama kriterleri

- $Nb > 110$, sistolik KB < 100 mmHg, inotrop gerekiyorsa, trombolitik veya embolektomi gerekiyor ise
- Oda havasında $spo_2 < 90$
- Aktif kanama veya majör kanama riski
- Tam doz antikoagülan alıyorken emboli oluşması
- Opioid gerektiren ciddi ağrı
- Hastane yatışı gerektiren diğer komorbiditeler

- KBY (GFR<30)
- Son 1 yıl içinde HIT gelişmiş ise
- Evde bakımı sosyal nedenlerle uygun değil ise



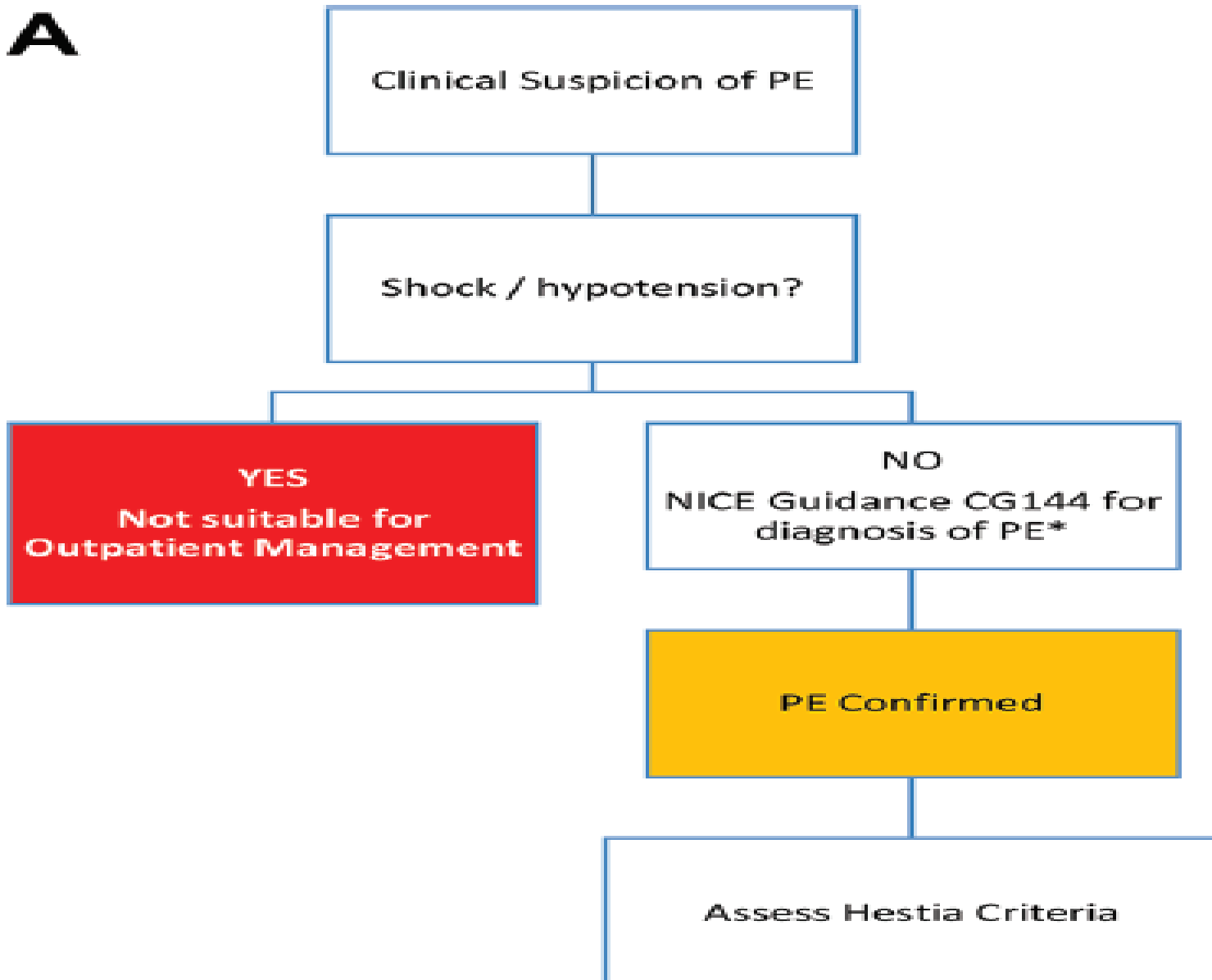
EVDE TEDAVİ PLANLANABİLİR (PESİ ve
Spesı düşük risk olmalı) (Grade B)

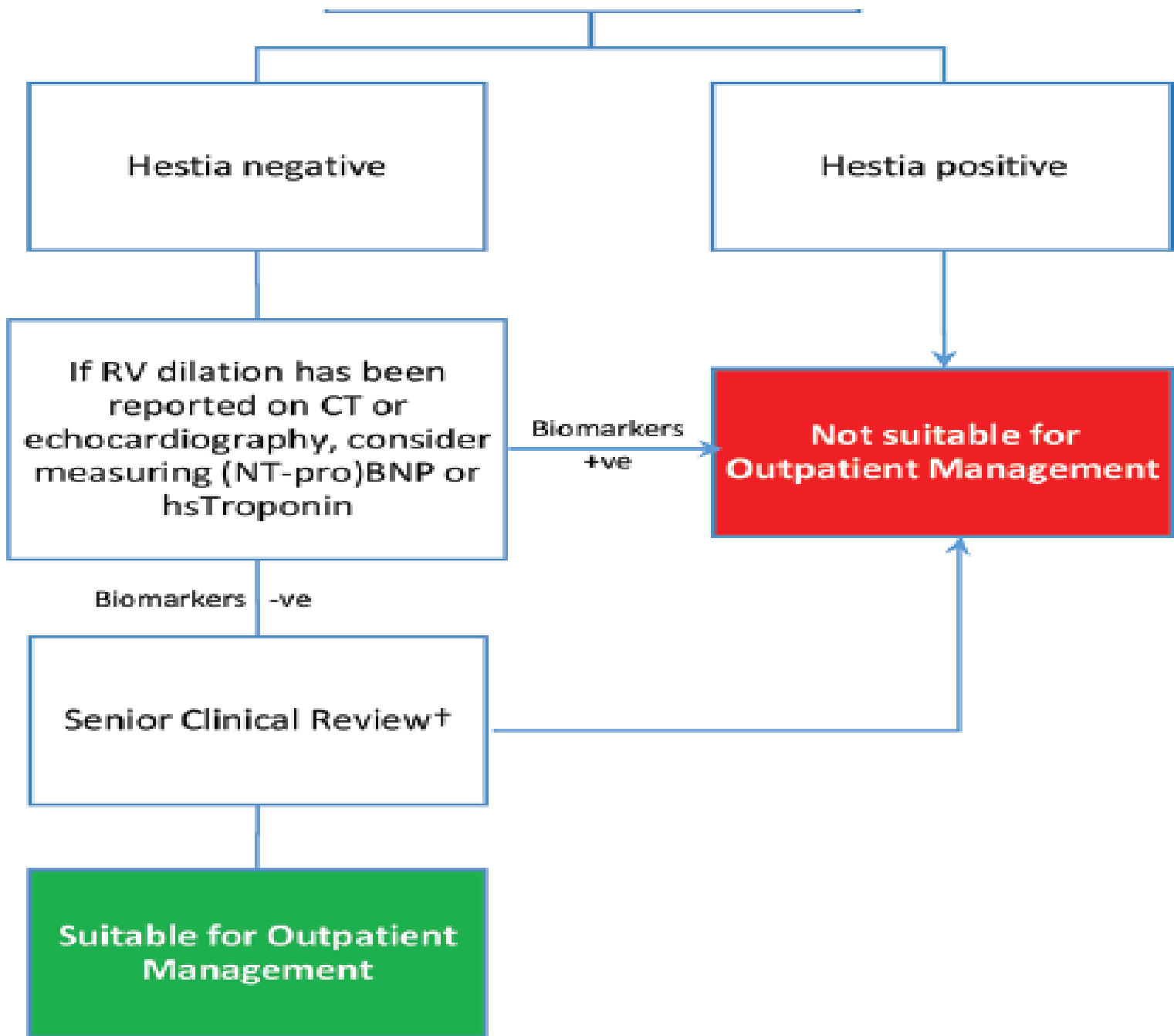
- KANSER hastalarında ayaktan tedavinin planlanması için HESTIA kriterleri kullanılmalıdır (Grade D)

Hestia

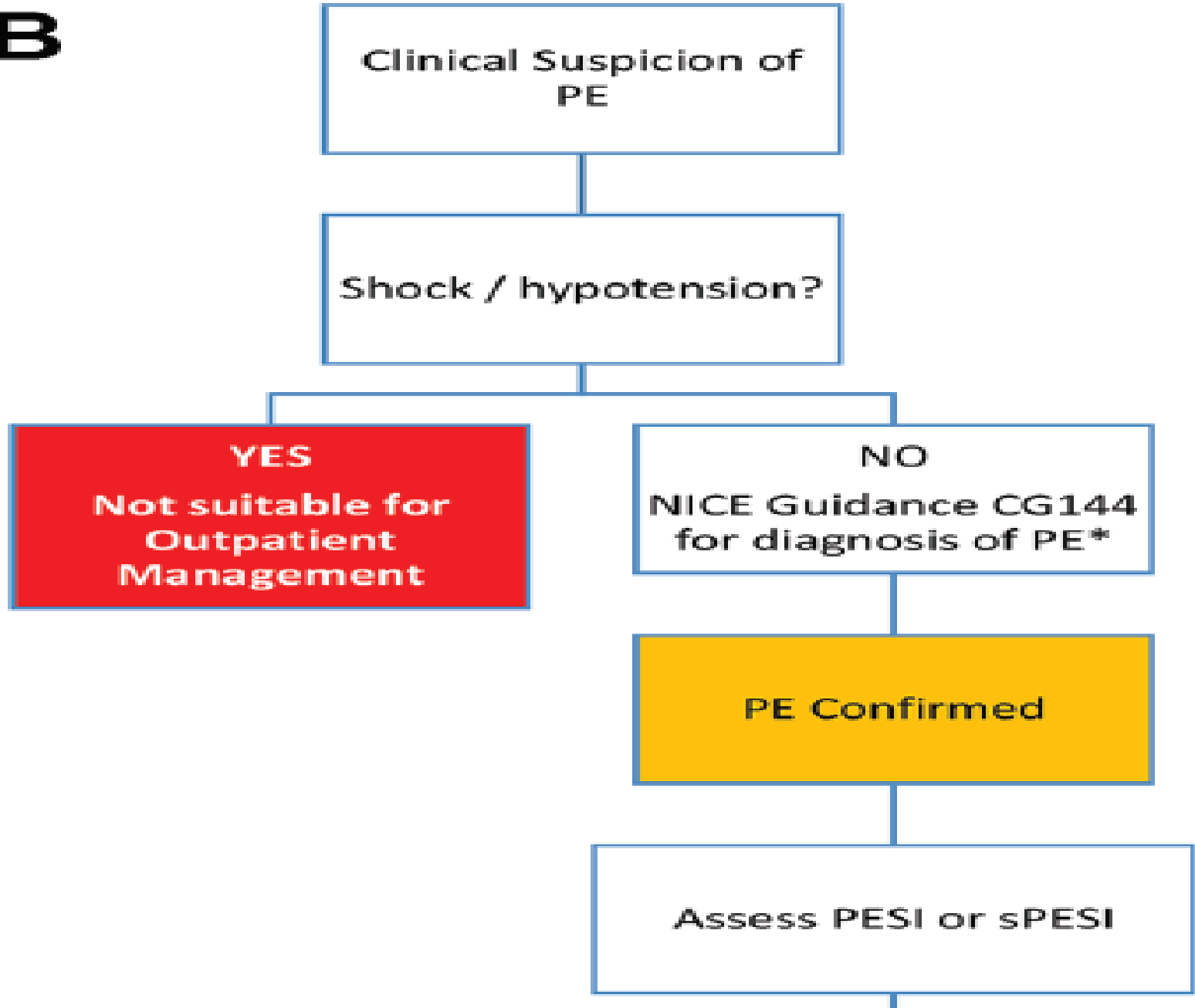
Hestia Kriterleri	
Hasta hemodinamik olarak unstabil* mi?	Evet/Hayır
Tromboliz veya embolektomi gerekli mi?	Evet/Hayır
Aktif kanama veya kanama için yüksek risk**?	Evet/Hayır
Oksijen satürasyonunu >%90 olabilmesi için 24 saatten fazla oksijen desteği?	Evet/Hayır
Pulmoner emboli antikoagulan tedavi sırasında mı tanı aldı ?	Evet/Hayır
>24 saat intravenöz ağrı kesici gerektiren şiddetli ağrı?	Evet/Hayır
>24 saat hastanede tedavi için medikal veya sosyal neden ?	Evet/Hayır
Hasta <30mL/dakika kreatinin klirensine mi sahip?	Evet/Hayır
Hasta ağır karaciğer yetmezliğine mi sahip?	Evet/Hayır
Hasta gebe mi?	Evet/Hayır
Hastanın dokümente edilmiş heparinin tetiklediği trombositopeni hikayesi var mı ?	Evet/Hayır

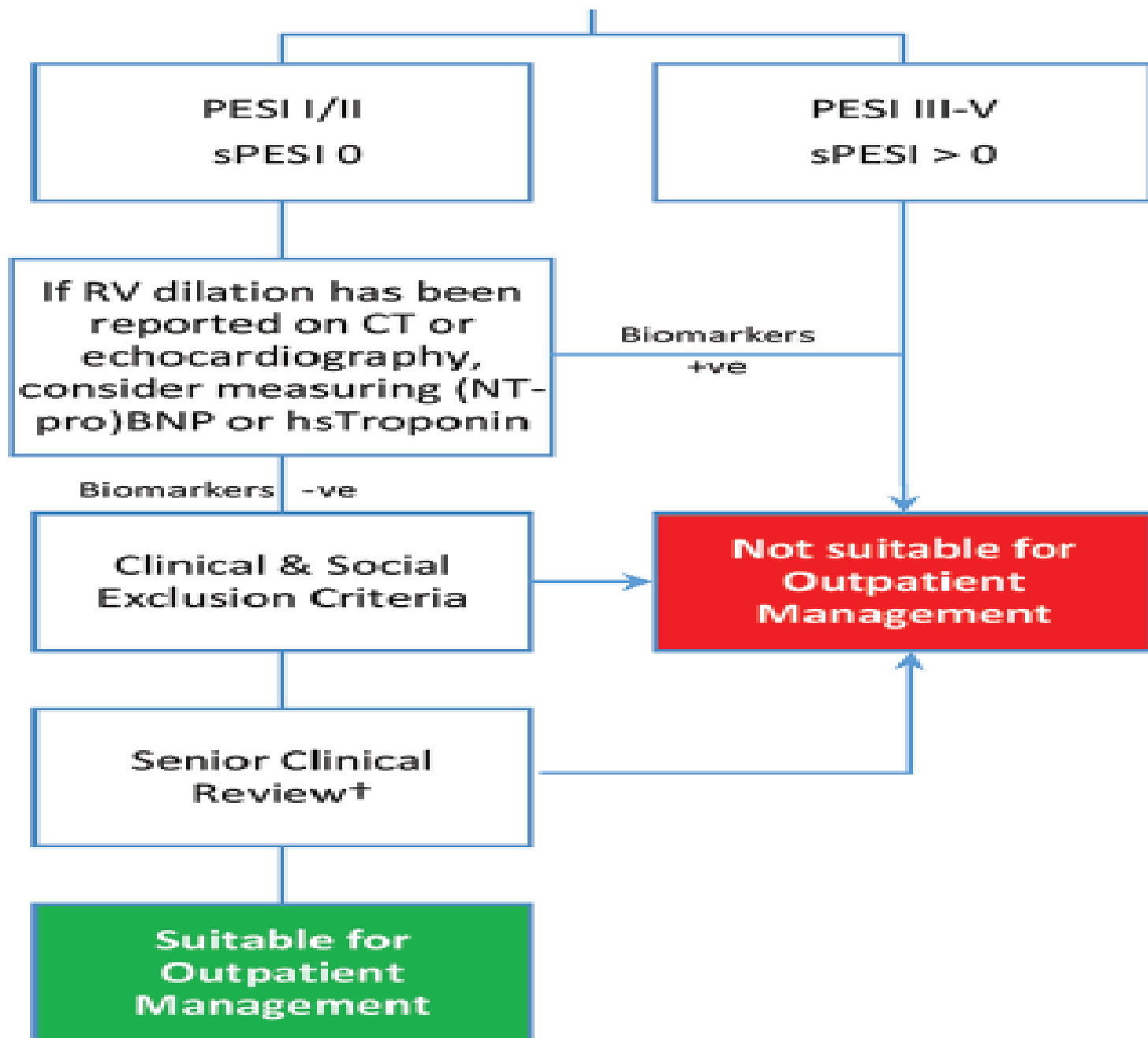
A





B





- ► Evde tedavi planlanan kişiler kanama-nüks konusunda sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmelidir.
- ► Hastalar 1 hafta sonra tedavi durumu ve komplikasyonların değerlendirilmesi açısından telefon veya yüz yüze görüşülmelidir (Grade B)

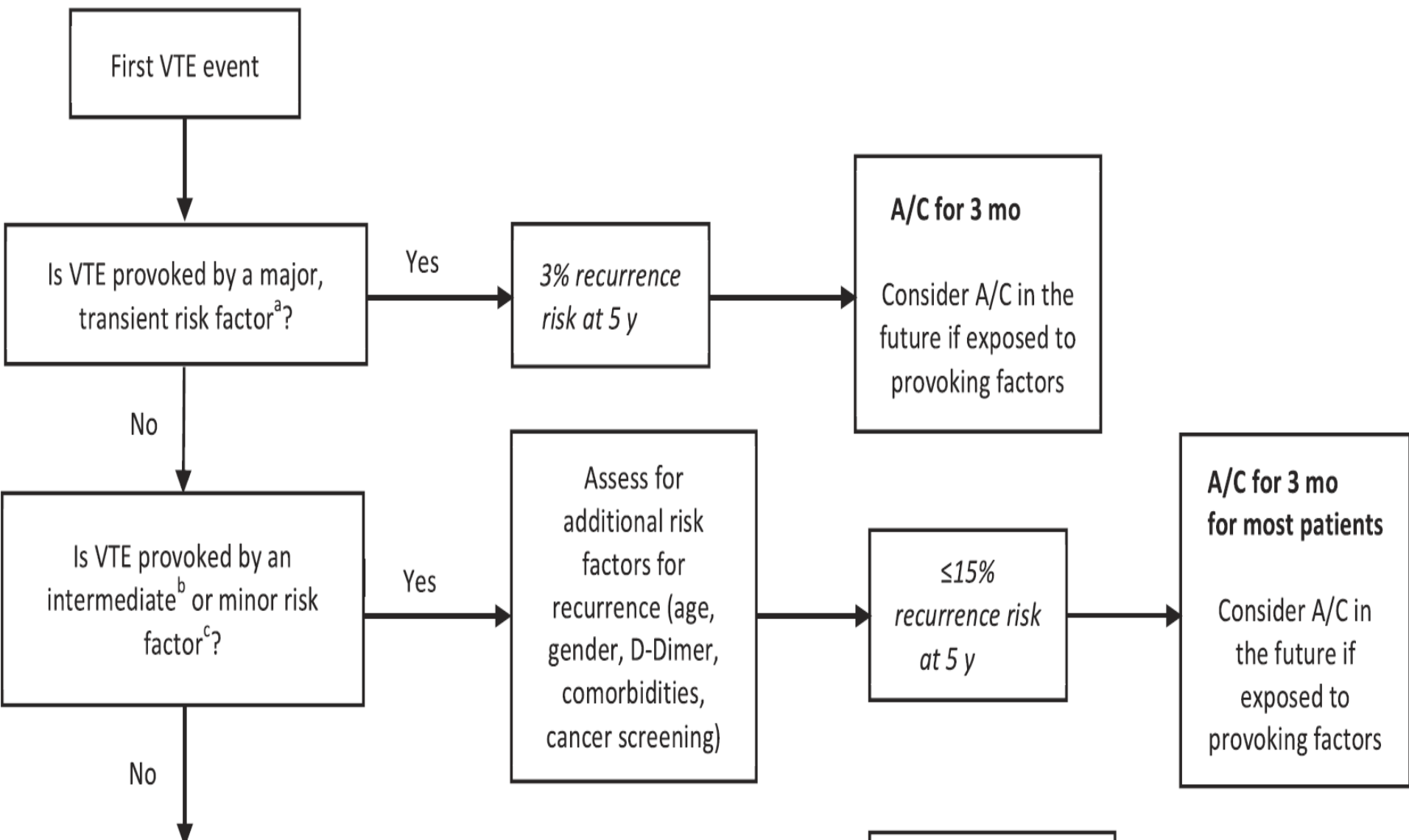
Bir pulmoner emboli hastası ne kadar
tedavi edilmeli

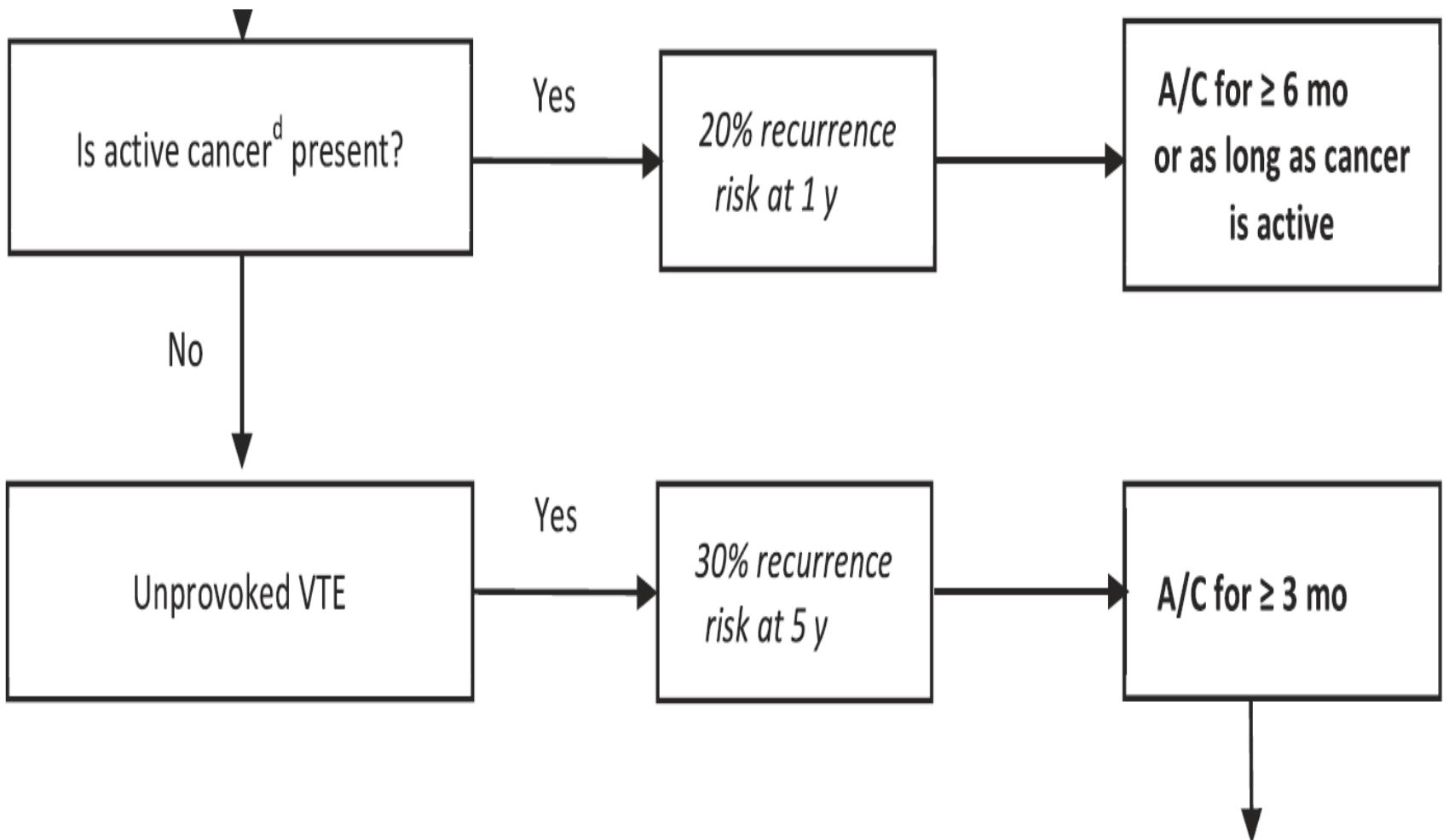
An Update on the “Novel” and Direct Oral Anticoagulants, and Long-Term Anticoagulant Therapy

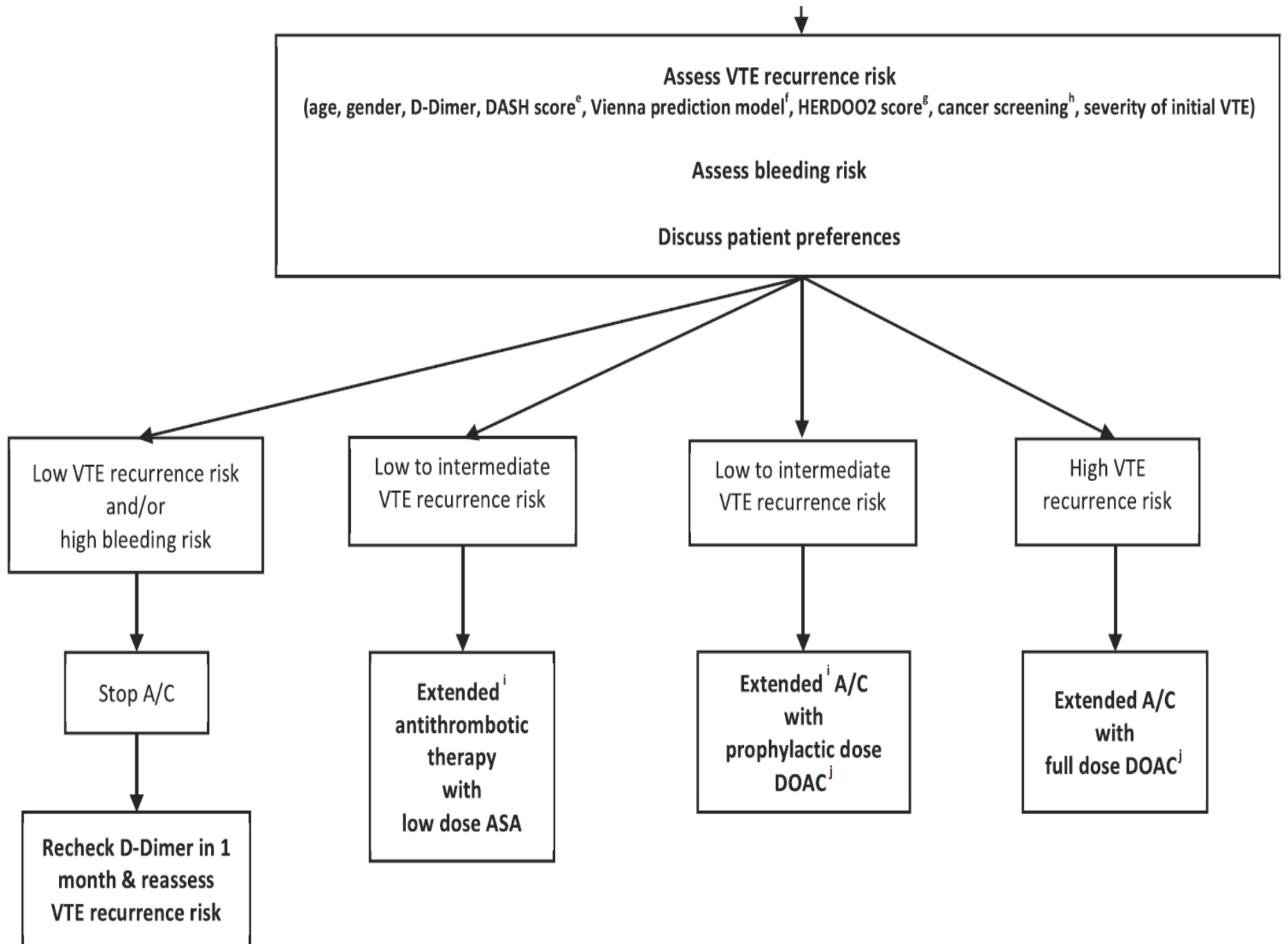


Mia Djulbegovic, MD^a, Alfred Ian Lee, MD, PhD^{b,*}

Clin Chest Med 39 (2018) 583–593.







In a patient with previously diagnosed VTE who has completed a 3-6 month course of anticoagulation:

- DASH ≤ 1 :
 - Consider **discontinuing** anticoagulation, as this group has an annual recurrence risk of 3.1%.
- DASH ≥ 2 :
 - Consider **continuing** anticoagulation, as this group has an annual recurrence risk of 9.3%.

INSTRUCTIONS

Do NOT use in patients with active hemorrhage or signs/symptoms of VTE.

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

D-dimer abnormal Measured ~1 month after stopping anticoagulation	No 0	Yes +2
Age ≤ 50 years	No 0	Yes +1
Male patient	No 0	Yes +1
Hormone use at VTE onset (if female) If male patient, select "No"	No 0	Yes -2



Evidence and tips on Hepatocellular Carcinoma

APRI: predict risk of cirrhosis progression in hep C



PRACTICE PEARLS

Also from MDCalc...

Related Calcs

- [Padua Prediction Score](#)

Kanama riski HAS BLED

Table 2—Clinical Characteristics Composing the HAS-BLED Bleeding Risk Score

Letter	Clinical Characteristic ^a	Points Awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

Notes: A score of 0–2 indicates low risk of bleeding; a score of ≥ 3 indicates high risk of bleeding. Hypertension is defined as a systolic blood pressure >160 mmHg. 1 point is awarded for each of abnormal renal or liver function, and drugs or alcohol.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 14, 2003

VOL. 349 NO. 7

Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism

Clive Kearon, M.B., Ph.D., Jeffrey S. Ginsberg, M.D., Michael J. Kovacs, M.D., David R. Anderson, M.D., Philip Wells, M.D., Jim A. Julian, M.Math., Betsy MacKinnon, M.Sc., Jeffrey I. Weitz, M.D., Mark A. Crowther, M.D., Sean Dolan, M.D., Alexander G. Turpie, M.B., William Geerts, M.D., Susan Solymoss, M.D., Paul van Nguyen, M.D., Christine Demers, M.D., Susan R. Kahn, M.D., Jeannine Kassis, M.D., Marc Rodger, M.D., Julie Hambleton, M.D., and Michael Gent, D.Sc., for the Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Warfarin is very effective in preventing recurrent venous thromboembolism but is also associated with a substantial risk of bleeding. After three months of conventional warfarin therapy, a lower dose of anticoagulant medication may result in less bleeding and still prevent recurrent venous thromboembolism.

METHODS

We conducted a randomized, double-blind study, in which 738 patients who had completed three or more months of warfarin therapy for unprovoked venous thromboembolism were randomly assigned to continue warfarin therapy with a target international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0 (conventional intensity) or a target INR of 1.5 to 1.9 (low intensity). Patients were followed for an average of 2.4 years.

From McMaster University, Hamilton, Ont. (C.K., J.S.G., J.A.J., B.M., J.I.W., M.A.C., A.G.T., M.G.); the Henderson Research Centre, Hamilton, Ont. (C.K., J.S.G., J.A.J., B.M., J.I.W., M.G.); the University of Western Ontario, London (M.J.K.); Dalhousie University, Halifax, N.S. (D.R.A.); the University of Ottawa, Ottawa, Ont. (P.W., M.R.); the University of New Brunswick, St. John (S.D.); the University of Toronto, Toronto (W.G.); McGill University, Montreal (S.S., S.R.K.); the University of Montreal, Montreal (P.N., J.K.); and Laval University, Quebec, Que. (C.D.) — all in Canada; and the University of California, San Francisco (J.H.).

?

Table 2. Main Outcomes According to Treatment Group.*

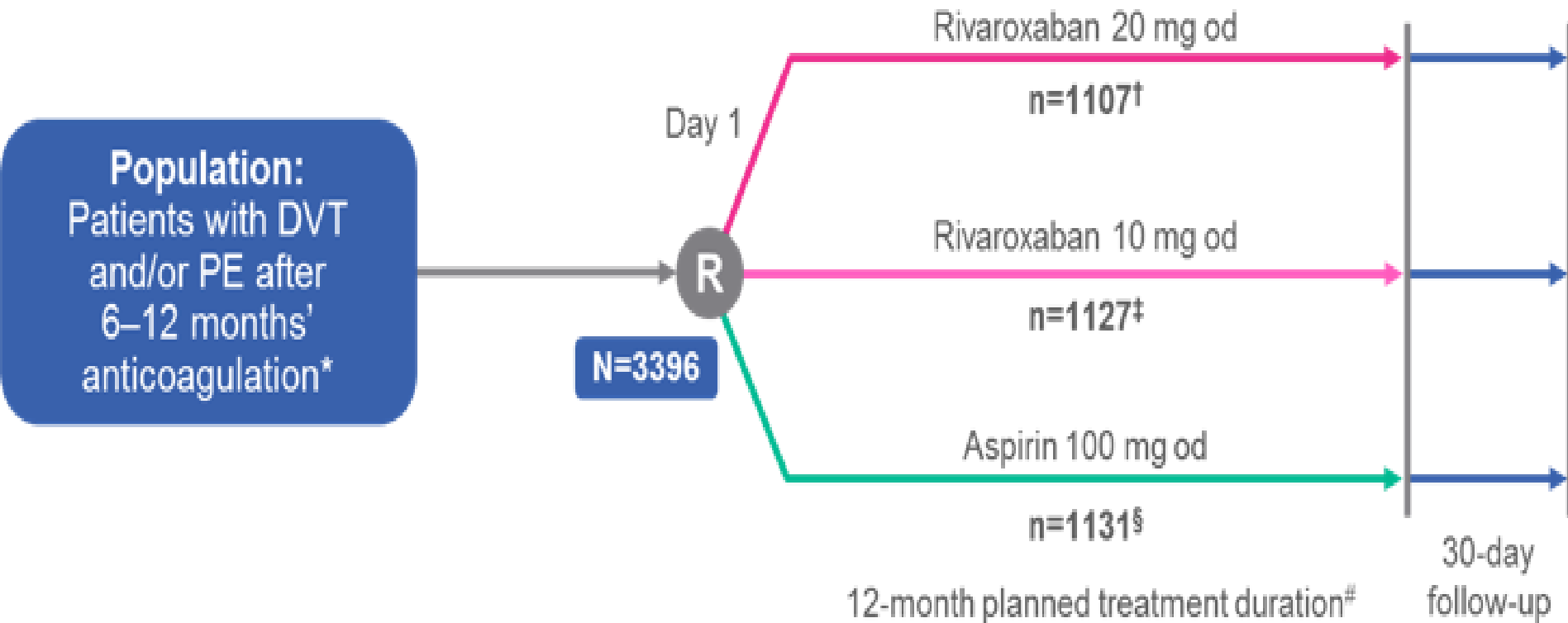
Outcome	Low-Intensity–Therapy Group (N=369)		Conventional-Intensity–Therapy Group (N=369)		Hazard Ratio (95% CI)	Difference between Rates (95% CI)	P Value
	No. of Events	No./100 Person-Yr	No. of Events	No./100 Person-Yr			
						<i>no./100 person-yr</i>	
Major bleeding episode	9	1.1	8	0.9	1.2 (0.4 to 3.0)	0.1 (–0.8 to 1.1)	0.76
Any bleeding episode	39	4.9	31	3.7	1.3 (0.8 to 2.1)	1.2 (–0.8 to 3.2)	0.26
Recurrent venous thromboembolism	16	1.9	6	0.7	2.8 (1.1 to 7.0)	1.2 (0.2 to 2.7)	0.03
Death	16	1.9	8	0.9	2.1 (0.9 to 4.8)	1.0 (–0.2 to 2.1)	0.09

ORIGINAL ARTICLE

Mart 2017

Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

J.I. Weitz, A.W.A. Lensing, M.H. Prins, R. Bauersachs, J. Beyer-Westendorf,



Supplemental Table S2. Annualized incidence rates of all pre-specified study outcomes.

Outcome	Rivaroxaban 20 mg (N=1107)		Rivaroxaban 10 mg (N=1127)		Aspirin 100 mg (N=1131)	
	Events (n)	% per person year	Events (n)	% per person year	Events (n)	% per person year
Primary efficacy outcome	17	1.8	13	1.4	50	5.3
Other efficacy outcomes						
Primary efficacy outcome, myocardial infarction, ischemic stroke, or systemic embolism	19	2.0	18	1.9	56	6.0
All-cause mortality	8	0.8	2	0.2	7	0.7
Primary efficacy outcome or all-cause mortality	23	2.4	15	1.6	55	5.8
Primary efficacy outcome or venous thrombosis in other locations	20	2.1	16	1.7	57	6.1
Primary efficacy outcome, myocardial infarction, ischemic stroke, systemic embolism or venous thrombosis in other locations	22	2.3	21	2.2	63	6.7
Principal safety outcome						
Major bleeding (ISTH)	6	0.7	5	0.5	3	0.3

Dec
22
2017

FDA approves low-dose rivaroxaban for long-term PE/DVT prevention

 Pulmonary Embolism / DVT / VTE

 Add a Comment



The long-term management of recurrent venous thromboembolism continues to evolve with the FDA's approval of once-daily low-dose rivaroxaban, now indicated for patients with recurrent deep venous thrombosis or pulmonary embolism who have completed at least six months of anticoagulation.

FDA approved low-dose rivaroxaban based on data from 3,395 patients in

the [EINSTEIN-CHOICE](#) study. Both 20 mg and 10 mg daily doses of rivaroxaban appeared equivalent (and better than aspirin) at reducing the risk of recurrent DVT or PE (66% and 74% relative risk reductions, respectively). There was no excess bleeding risk observed.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 21, 2013

VOL. 368 NO. 8

Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism

Giancarlo Agnelli, M.D., Harry R. Buller, M.D., Ph.D., Alexander Cohen, M.D., Madelyn Curto, D.V.M., Alexander S. Gallus, M.D., Margot Johnson, M.D., Anthony Porcari, Ph.D., Pharm.D., Gary E. Raskob, Ph.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D., for the AMPLIFY-EXT Investigators*

AMPLIFY-EXT¹

- Phase III, randomised, double-blind trial
- 2,482 patients with DVT or PE who completed 6 to 12 months of anticoagulation therapy
- Duration: 12 months

ELIQUIS[®] prophylactic dose arm
2.5mg BD
N=840

ELIQUIS[®] treatment dose arm
5mg* BD
N=813

Placebo arm
N=829

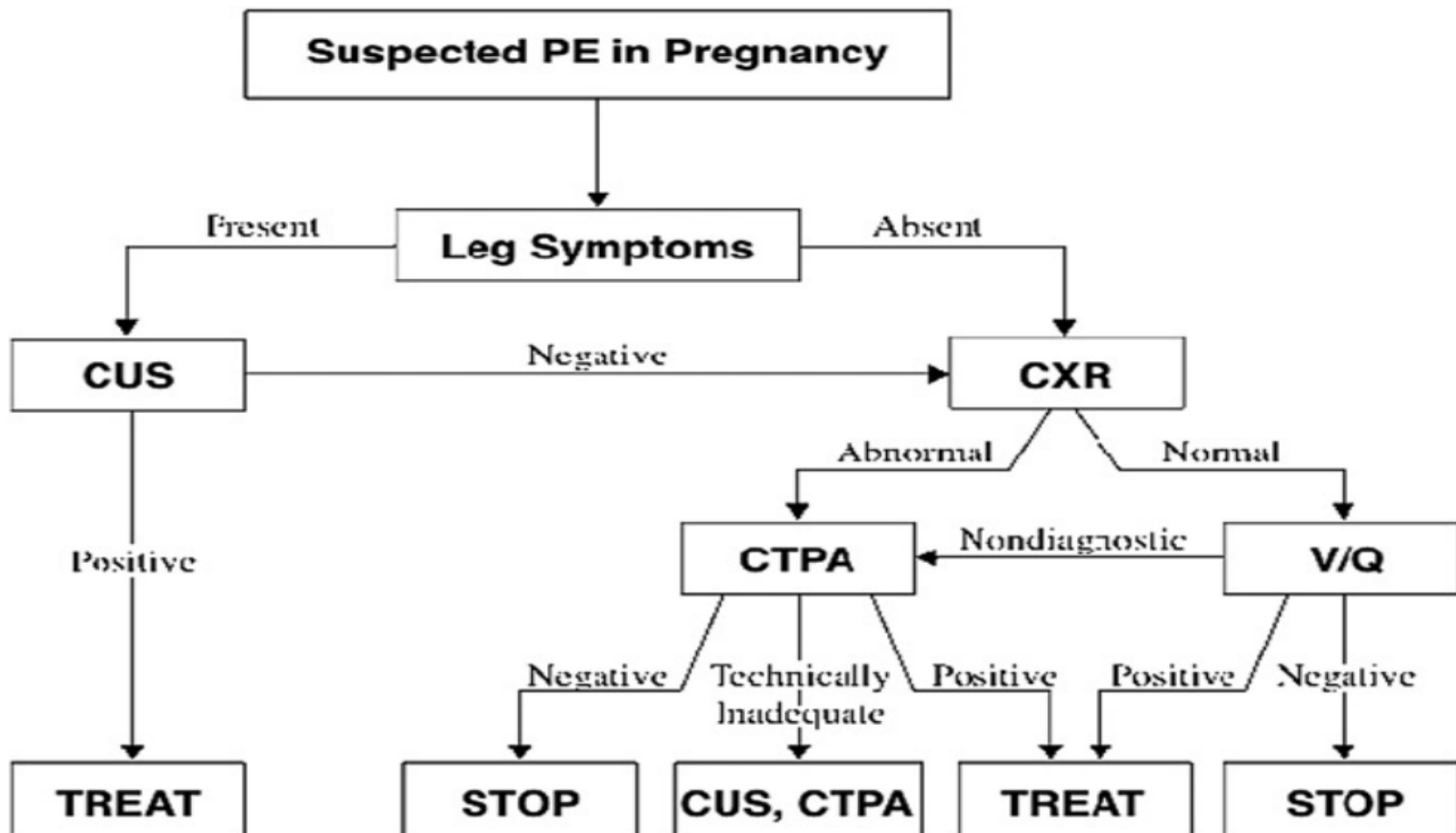
Only ELIQUIS[®] 2.5mg BD* is licensed
for extended treatment

Table 2. Clinical Outcomes in the Intention-to-Treat Population during the Intended Active Study Period.*

Outcome	Apixaban, 2.5 mg (N=840)	Apixaban, 5 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Relative Risk (95% CI)		
	<i>number (percent)</i>			Apixaban, 2.5 mg, vs. Placebo	Apixaban, 5 mg, vs. Placebo	Apixaban, 2.5 mg vs. 5 mg
Recurrent VTE or death from any cause — primary efficacy outcome†	32 (3.8)	34 (4.2)	96 (11.6)	0.33 (0.22–0.48)	0.36 (0.25–0.53)	NA
Recurrent VTE or VTE-related death	14 (1.7)	14 (1.7)	73 (8.8)	0.19 (0.11–0.33)	0.20 (0.11–0.34)	0.97 (0.46–2.02)
Non-VTE-related cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke	4 (0.5)	5 (0.6)	11 (1.3)	0.36 (0.11–1.12)	0.47 (0.16–1.33)	0.77 (0.21–2.88)
Recurrent VTE, VTE-related death, myo- cardial infarction, stroke, or cardio- vascular disease–related death	18 (2.1)	19 (2.3)	83 (10.0)	0.21 (0.13–0.35)	0.23 (0.14–0.38)	0.92 (0.48–1.74)
Major bleeding	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09–2.64)	0.25 (0.03–2.24)	1.93 (0.18–21.25)
Clinically relevant nonmajor bleeding	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)	1.29 (0.72–2.33)	1.82 (1.05–3.18)	0.71 (0.43–1.18)
Major or clinically relevant nonmajor bleeding	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69–2.10)	1.62 (0.96–2.73)	0.74 (0.46–1.22)

GEBEDE EMBOLI

Am J Respir Crit Care Med
Vol 184. pp 1200–1208, 2011



Gebe Embolide Tedavi

- DMAH
- UFH (BFT bozukluğunda)
- Gerektiğinde trombolitik, teratojen değil ama kanama!!
- ~~Warfarin~~
- ~~Yeni oral antikoagülanlar~~

UMARIM FAYDALI
OLMUŐTUR