

## TEDAVİ YAKLAŞIMI

Pulmoner tromboembolizm klinik kuşkusu orta ve yüksek olan hastalarda, öncelikle erken kötü prognoz için hastalık riski ve kanama riski birlikte değerlendirilmelidir.

Klinik kuşkusu yüksek olan hastalarda kanama riski yüksek değilse, tanı dışlanana kadar hemen düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), standart heparin (SH) veya yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlardan direkt faktör Xa inhibitörü olan rivaroksaban, apiksaban veya edoksaban kullanılabilir (1). (*Bakınız: antikoagülan tedavi bölümü*). Ancak kılavuzun yazıldığı tarihte bu indikasyon için ülkemizde yalnızca rivaroksaban ruhsat almıştır. Orta düzeyde klinik kuşku varlığında tanısız testler 4 saatten geç, düşük klinik kuşkulu hastalarda 24 saatten geç sonuçlanacak ise, aksi kanıtlanana kadar yine antikoagülan tedavi başlanması önerilmektedir. Masif PTE kuşkusunda yüksek doz (aPTZ>80s düzeyinde tutacak şekilde) anfraksiyone heparin başlanmalıdır (1).

Tanı kesinleştiğinde heparin tedavisi en az beş gün sürdürülmelidir. Başlangıç tedavisi rivaroksaban için 3 hafta, apiksaban için 7 gündür. Antikoagülan tedavinin kontrindike olduğu durumlarda vena kava inferior filtreleri takılmalıdır (Şekil 1).

Kanıtlanmış nonmasif ve submasif olgularda, tedaviye ilk 24 saat içinde geleneksel oral antikoagülan (kumadin) eklenir. Kanama riski düşük olanlarda ilk 2 gün, 10 mg verilmesi INR'nin istenen değere (2-3) daha çabuk ulaşmasını, dolayısıyla hastane yatış süresinin kısalmasını sağlar. Kanama riski taşıyan ve özellikle 75 yaşın üzerindeki hastalarda varfarin tedavisine 5 mg/gün dozunda başlanması daha güvenlidir (1). Ardışık olarak iki gün INR değeri 2,0-3,0 arasında bulunduğu, heparin kesilir ve tedaviye sadece oral antikoagülan ile 3-6 ay (en az üç ay) devam edilir (*Bakınız: uzun süreli ve uzatılmış antikoagülan tedavi bölümü*).

Eğer hastanın başlangıç tedavisi oral direkt Faktör Xa inhibitörü (rivaroksaban veya apiksaban) ile yapılmış ise, idame tedavisine aynı ilacın idame dozu ile devam edilir. Yeni oral antikoagülanlardan direkt trombin inhibitörü olan dabigatran veya faktör Xa inhibitörü olan edoksaban, heparin tedavisinin ardından idame döneminde, varfarin yerine kullanılacak ilaçlardır.

Hipotansiyon ve/veya şok tablosunun eşlik ettiği masif PTE tanısı doğrulandığında, majör kontrindikasyon yok ise trombolitik tedavi uygulanır. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda daha sonra aPTZ kontrolü ile bolus dozu yapılmadan standart heparin infüzyonuna geçilir. Trombolitik tedaviye kontrindikasyon bulunan veya yanıt alınamayan masif PTE'li olgular, kateter veya cerrahi embolektomi açısından değerlendirilir (Şekil 1).

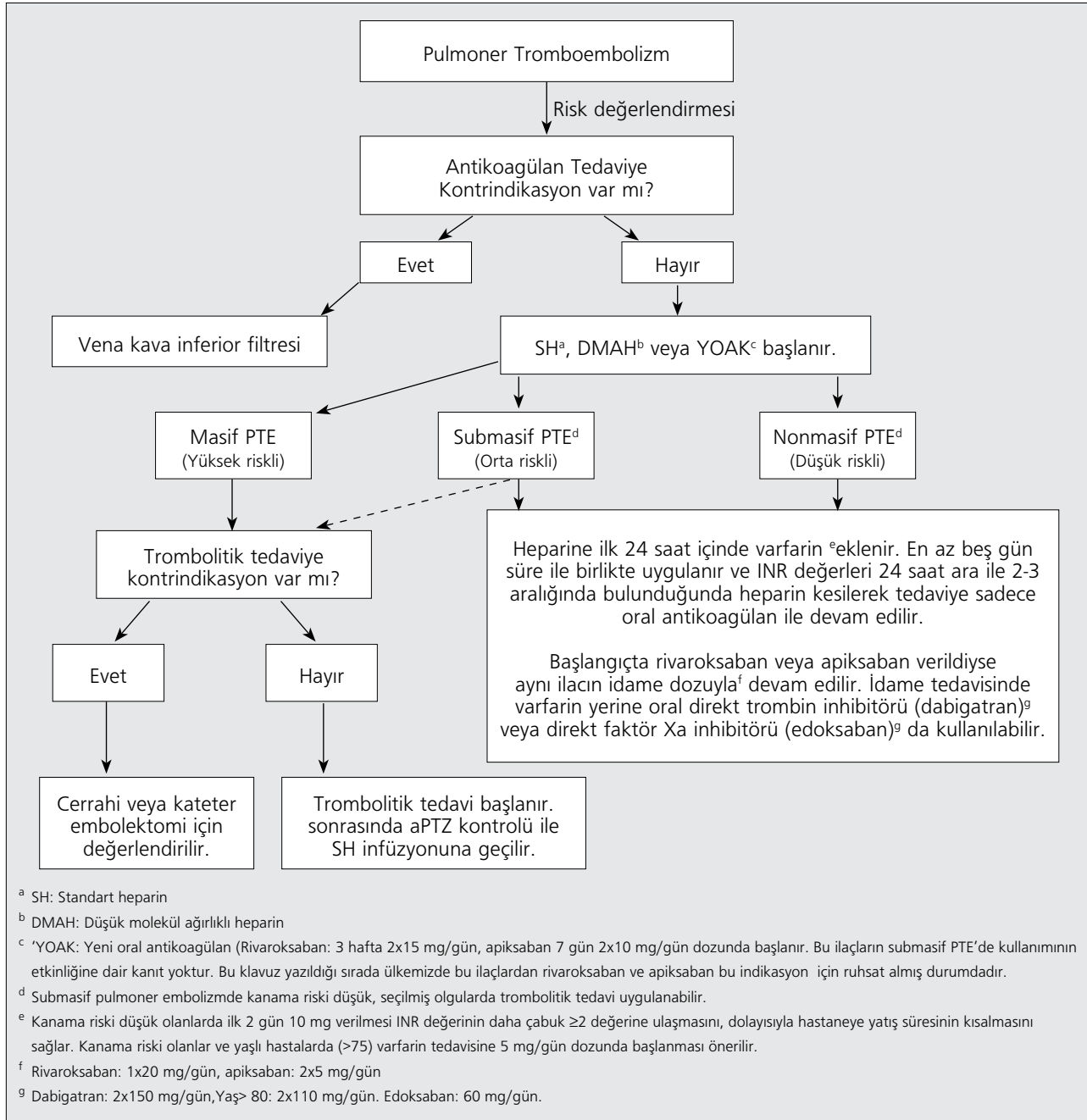
Ekokardiyografide sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olgularında, primer trombolitik tedavi uygulanması tartışmalıdır. Risk değerlendirmesi yapılarak; (*Bakınız: tedavi öncesi risk değerlendirmesi bölümü*) seçilmiş submasif PTE olgularında, eğer kanama riski yüksek değilse ve klinik kötüleşiyor ise kurtarıcı trombolitik tedavi başlanması önerilmektedir (1-9).

Akut PTE olgularında erken (30 günlük) kötü klinik seyirin tahmininde pulmoner emboli şiddet indeksi (PESI) skorlaması ya da bunun basitleştirilmiş formu olan sPESI skorlaması ile yapılan risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi Şekil 2'de görülmektedir (10).

Hipotansiyon veya şok kliniğinin olması hastanın yüksek riskli olduğunu gösterir. Bu hastaların birincil tedavisi hızla reperfüzyonun sağlanması amacı ile; trombolitik tedavi veya alternatif olarak cerrahi ya da perkütan girişimle kateter embolektomidir (*Bakınız: girişimsel kateter teknikleri bölümü*).

Pulmoner embolizm şiddet indeksi (PESI) skorlamasının sınıf I ve II veya sPESI'nin=0 hesaplanması erken kötü prognoz için düşük riski göstermektedir. Bu gruptaki (nonmasif PTE) hastalar; hastaneden erken taburcu edilebilir ya da antikoagülan tedavi başlangıçtan itibaren evde de uygulanabilir.

Pulmoner embolizm şiddet indeksi skorlamasının sınıf III ve IV veya sPESI  $\geq 1$  hesaplanması mortalite riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu grupta ekokardiyografi veya MD-BT anjiyografi ile sağ ventrikül disfonksiyonu saptanan submasif PTE olguları, kardiyak biyobelirteç pozitifliği durumunda yüksek riskli olarak değerlendirilir. Bu grupta yer alan hastaların antikoagülan tedavi altında yakın izlenmesi ve hemodinamik bozukluk bulguları saptandığında, kurtarıcı trombolitik tedavi uygulanması



Şekil 1. PTE'de tedavi yaklaşımı

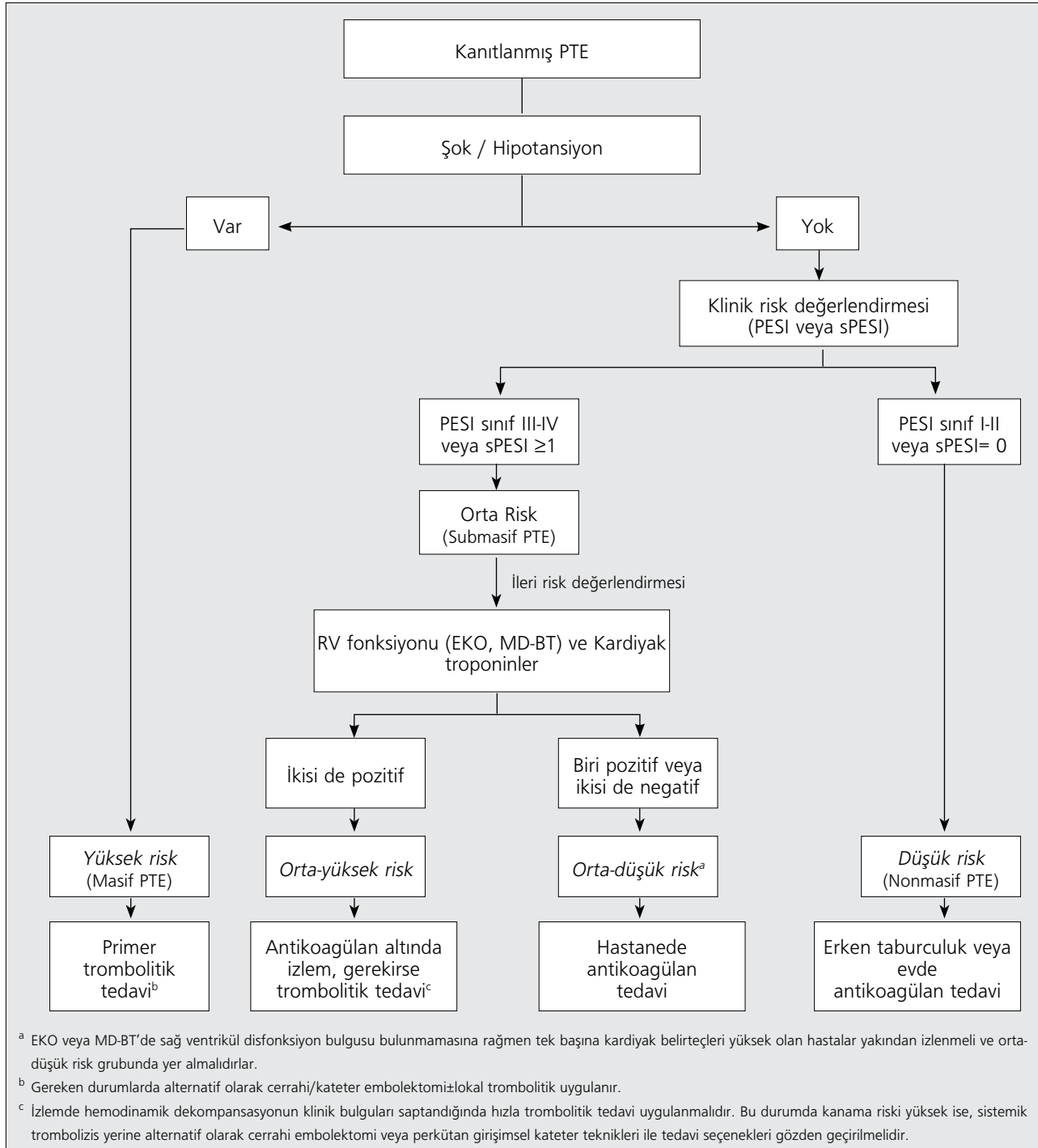
önerilmektedir (9). Bu hastalara trombolitik tedavi başlanırken, özellikle yaşı 75 ve üstü olan hastalarda majör kanama (özellikle serebral) riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır (9). Yaşlı hastalarda, yarı doz trombolitik tedavi veya kanama riski yüksek ise sistemik trombolizis yerine alternatif olarak cerrahi embolektomi veya perkütan girişimsel kateter teknikleri ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir (10,11). Orta-düşük riskli hastalara trombolitik tedavi önerilmemektedir.

#### Erken Taburculuk ve Evde Tedavi

Klinik çalışma sonuçları ve bazı kohort çalışmaları; ayaktan tedavi ile hastanede yatarak tedavi karşılaştırıldığı, komplikasyon riski düşük hastalarda tedavi etkinliği

ve güvenlik (nüks, kanama ve mortalite) açısından fark olmadığını göstermiştir (12-17). Klinik olarak stabil, kardiyopulmoner rezervi iyi olan, klinik risk skoru düşük (PESI, sPESI), gerektiğinde tedavi merkezine ulaşımı kolay ve tedaviye uyumlu hastaların erken taburcu edilmeleri (5 günden sonra) veya evde tedavileri düşünülebilir. Bu şekilde hastaların %13-51'i evde tedaviye uygun bulunmuştur (12,15,18,19). Bu hastaların belirlenmesinde sPESI'ye kıyasla PESI skorlamasının kullanılması daha uygundur (20,21).

Evde tedavide genellikle DMAH ve K vitamini antagonistleri kullanılmaktadır. Ancak günümüzde, tedavinin hem akut, hem de idame dönemlerinde aynı ilaçla antikoagülasyona olanak tanıyan, yeni oral antikoagulanlar (riva-



**Şekil 2.** Risk değerlendirmesine göre, önerilen tedavi stratejisi

roksaban, apiksaban gibi) da kullanılabilir (*Bakınız: Yeni oral antikoagülanlar*) (22).

### Rastlantısal PTE ve İzole Subsegmenter PTE'de Tedavi

Pulmoner tromboembolizm kuşkusu olmadan malignite tanısı amacıyla çekilen torasik MD-BT'de rastlantısal olarak %5'e kadar asemptomatik PTE saptanmaktadır (23-27). Malignitelerde bu şekilde saptanan çoğu PTE, genellikle lobar ve segmenter dağılım gösterir. Buna karşılık, semptomatik ve rastlantısal PTE ile karşılaştırıldığında nüks,

mortalite ve komplikasyon yönünden fark bulunmamıştır (28). ACCP rehberi asemptomatik/rastlantısal PTE'nin semptomatik PTE gibi tedavi edilmesini önermektedir (29).

Çok detektörlü bilgisayarlı tomografi (MD-BT), tek detektörlü BT ile kıyaslandığında subsegmenter PTE tanısı için oldukça yüksek duyarlılığa sahiptir. PTE kuşkusu olan hastalarda MD-BT'de %1-5 oranında izole subsegmenter PTE saptanmaktadır (23,30-32). Günümüzde semptomatik subsegmenter PTE'nin klinik önemi ve tedavi konusu tartışmalıdır. Buna karşılık asemptomatik hastaların bile çoğuna antikoagülan tedavi uygulanmakta ve bu nedenle

gereksiz kanama komplikasyonu riski ile karşılaşılmaktadır (33).

Bir meta-analizde PTE kuşkusu ile yapılan tek detektörlü ve multi detektörlü BT incelemesinde izole subsegmenter PTE insidansı, sırasıyla %4,7 ve %9,4 bulunmuştur (32). Bir çalışmada tedavi başlanmayan hastalarla başlananlar arasında 3 aylık takipte VTE insidansı arasında fark bulunmamıştır (32). Seri alt ekstremitte doppler ultrasonografide DVT saptanmayan ve antikoagülan başlanmayan izole subsegmenter PTE'li hastalarda 3 aylık takipte PTE nüksü saptanmamıştır (30). Yüksek riskli olmayan PTE kuşkulu hastalarda izole subsegmenter PTE saptandığında, tüm bacak veya seri alt ekstremitte USG incelemesi negatif ise tedavi başlanmaması kararı ağırlık kazanmaktadır. Bu hastalarda kanama riski dikkatle değerlendirilmelidir. Kanser veya geçirilmiş VTE öyküsü gibi yüksek riskli durumlarda izole subsegmenter PTE'nin genellikle semptomatik ve non-subsegmenter PTE gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (34).

#### KAYNAKLAR

- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl 2): 75-475.
- Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: Risk assesment and management. *Eur Heart J* 2012;33: 3014-22.
- Vishal S, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci* 2012;8:957-69.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- Jaff MR, McMurry MS, Stephen L, et al. Statement From the American Heart Association Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein. *Circulation* 2011;123:1788-830.
- Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 2013;39:452-8.
- Stamm JA. Risk stratification for pulmonary embolism. *Crit Care Clin* 2012;28:301-21.
- Marshall PS, Mathews KS, Siegel M. Diagnosis and management of life threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med* 2011;26:275-94.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. PEITHO Study. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al; 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
- Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:41-8.
- Jimenez D, Yusen RD, Otero R, et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132:24-30.
- Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42:134-44.
- Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40:742-9.
- Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:1-5.
- Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
- Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
- Piran S, Le Gal G, Wells PS, et al. Outpatient treatment of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2013;132:515-9.
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124:2716-24.
- Lankeit M, Gomez V, Wagner C, et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:916-22.
- Rudd KM, Phillips EL. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding risk, and monitoring. *Thrombosis* 2013;2013:973710.
- Ritchie G, McGurk S, McCreath C, et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on contrast enhanced multidetector CT (MDCT) scanning. *Thorax* 2007;62:536-40.
- Gosselin MV, Rubin GD, Leung AN, et al. Unsuspected pulmonary embolism: prospective detection on routine helical CT scans. *Radiology* 1998;208:209-15.
- O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006;24:4928-32.
- Douma RA, Kok MG, Verberne LM, et al. Incidental venous thromboembolism in cancer patients: prevalence and consequence. *Thromb Res* 2010;125:e306-9.
- Hui GC, Legasto A, Wittram C. The prevalence of symptomatic and coincidental pulmonary embolism on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:783-7.
- den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29:2405-9.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e419S-94S.
30. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. Clin Appl Thromb Hemost 2012;18:20-6.
  31. Le Gal G, Righini M, Parent F, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2006;4:724-31.
  32. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. J Thromb Haemost 2010;8:1716-22.
  33. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. Thromb Res 2010 Oct;126:e266-70.
  34. Condliffe R, Elliot CA, Hughes RJ, et al. Management dilemmas in acute pulmonary embolism. Thorax 2014;69: 174-80.