

ΜΕΤΑΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΕΜΒΟΛΗΣ

ΝΙΚΗ ΓΙΑΝΝΙΟΥ

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΗΤΡΙΑ

Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ


ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ


Α' ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ Ε.Κ.Π.Α.
Γ.Ν. Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ

3^ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ Α' ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΣΤΗΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

18-19 Μαΐου 2018

Αμφιθέατρο, Δώμα, Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Υπό την αιγίδα:


ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ


ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΕΚΠΑ


ΕΝΩΣΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ
"Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΔΩΡΕΑΝ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ

No conflict of interest

Πνευμονία

- Λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος από ποικίλα παθογόνα αίτια
- Κλινική βελτίωση σε 3-5 μέρες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας
- Ακτινολογική αποκατάσταση σε 4-6 εβδομάδες από την θεραπεία
- Βραδύτερη ακτινολογική βελτίωση σε άτομα >50 ετών, με συνυπάρχοντα νοσήματα (χρόνια βρογχίτιδα, αλκοολισμό, ή πολύ εκτεταμένη πνευμονία)
- Δεν περιμένουμε πλήρη ακτινολογική αποκατάσταση, για να εξέλθει ο ασθενής (αρκεί η βελτίωση)
- Σημαντικό στον επανέλεγχο να έχουμε πλήρη ακτινολογική αποκατάσταση

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults Lionel A. Mandell,^{1,a} Richard G. Wunderink,^{2,a} Antonio Anzueto,^{3,4} John G. Bartlett,⁷ G. Douglas Campbell,⁸ Nathan C. Dean,^{9,10} Scott F. Dowell,¹¹ Thomas M. File, Jr.^{12,13} Daniel M. Musher,^{5,6} Michael S. Niederman,^{14,15} Antonio Torres,¹⁶ and Cynthia G. Whitney. Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

Παρακολούθηση πνευμονίας

- **ACCP 2005**: σύσταση για νέα Α/α θώρακος στις 8 εβδομάδες
- **BTS 2009**: σύσταση για νέα Α/α θώρακος στις 6 εβδομάδες, όσοι έχουν ακόμα συμπτώματα ή αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια
- 1.5%-2.5% επίπτωση κακοήθειας, που δεν προϋπήρχε, σε ασθενείς με πνευμονία στα 2 χρόνια παρακολούθησης
- Οι περισσότεροι είναι άντρες, καπνιστές, >50 ετών

Outcome of Recommendations for Radiographic Follow-Up of Pneumonia on Outpatient Chest Radiography. Brent P. Little et alAJR 2014; 202:54–59

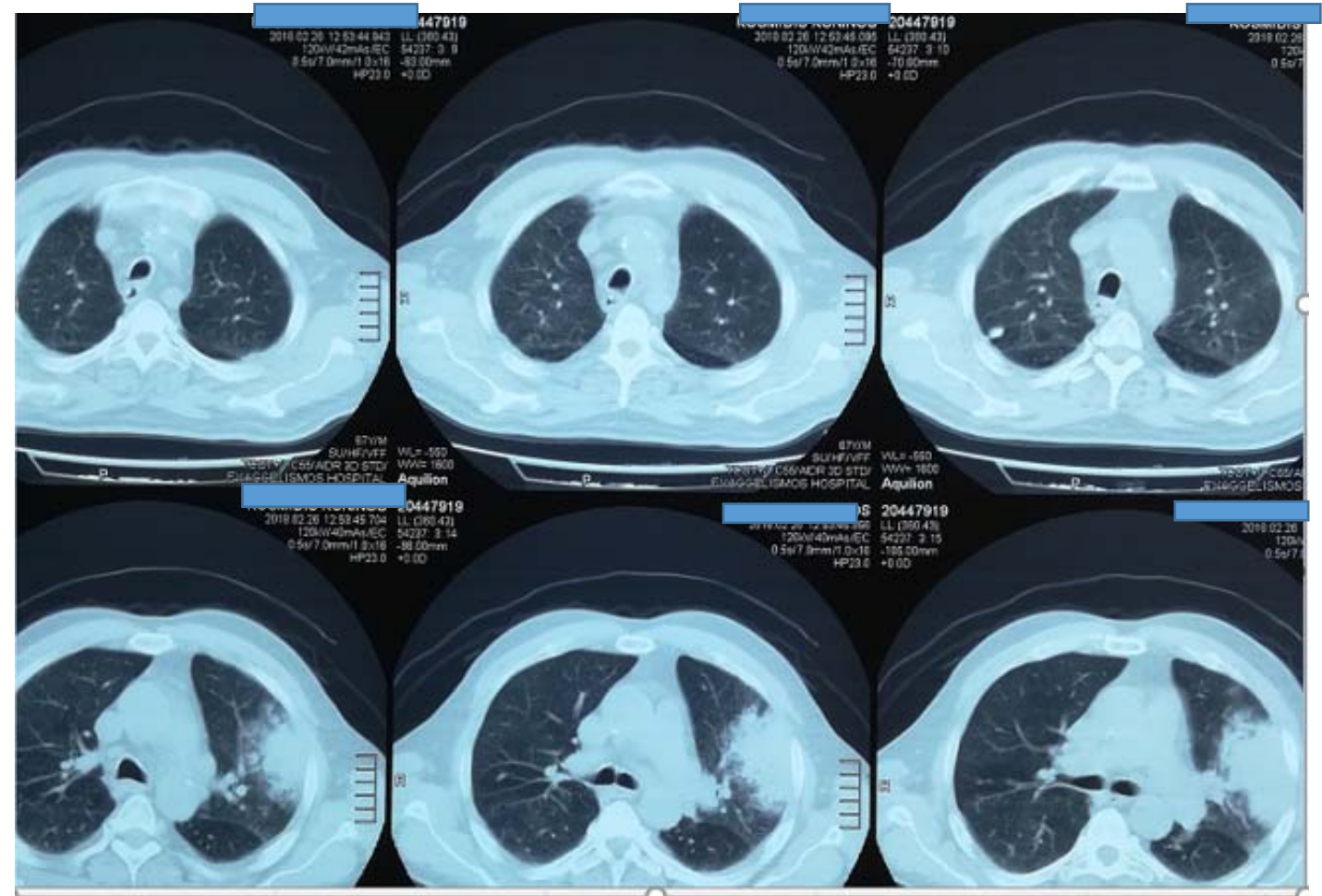
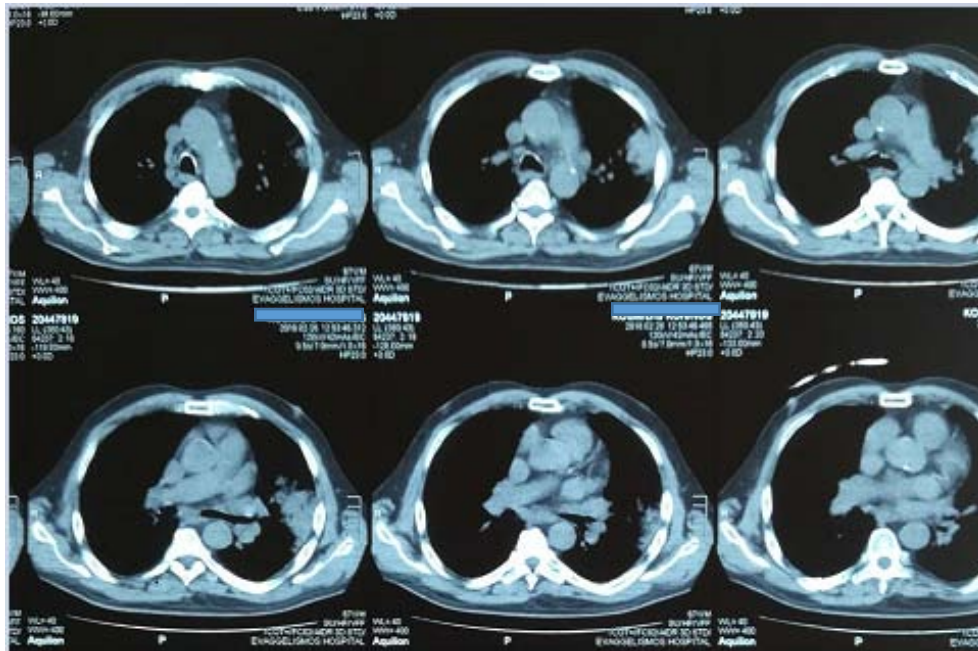
Χρόνος ακτινολογικής αποκατάστασης

Infectious Agent	Frequency of transient radiographic deterioration	Time until full radiographic resolution	Residual radiographic abnormalities
<i>Legionella</i> species	Majority	2 to 6 months	25 percent
<i>Staphylococcus aureus</i>	Majority	3 to 5 months	Common
<i>Streptococcus pneumoniae</i> with sepsis	Majority	3 to 5 months	25 to 35 percent
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (nonbacteremic)	Occasional	1 to 3 months	Rare
Gram-negative	Occasional	3 to 5 months	10 to 20 percent
<i>Haemophilus influenzae</i>	Occasional	1 to 5 months	Occasional
<i>Chlamydia</i> species	Rare	1 to 3 months	10 to 20 percent
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Rare	2 to 4 weeks	Rare
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Rare	1 to 3 months	Unusual

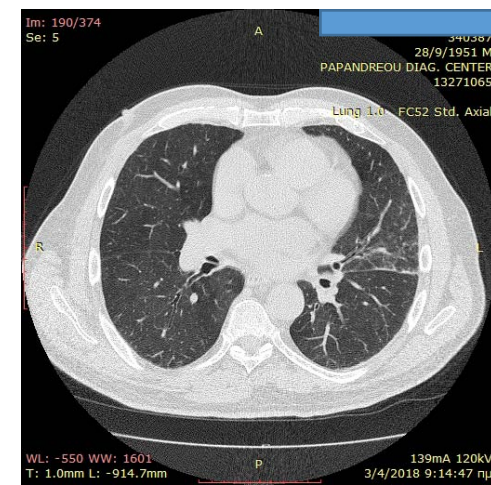
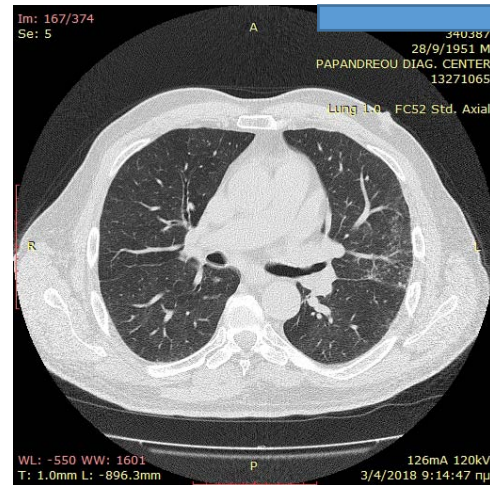
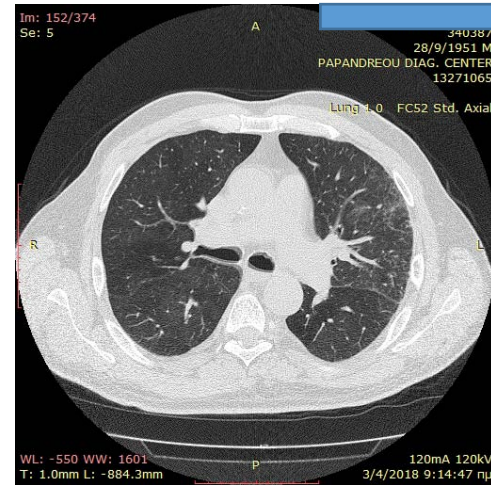
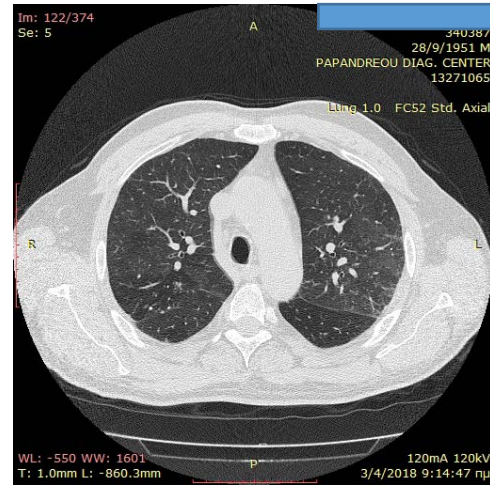
Non resolving pneumonia

Neoplastic disorders
Bronchogenic carcinoma
Bronchoalveolar cell carcinoma
Lymphoma
Immunologic disorders
Vasculitis:
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)
Diffuse alveolar hemorrhage
Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP)
Eosinophilic pneumonia syndromes
Acute eosinophilic pneumonia
Chronic eosinophilic pneumonia
Acute interstitial pneumonia
Pulmonary alveolar proteinosis
Sarcoidosis
Systemic lupus erythematosus
Drug toxicity
Pulmonary vascular abnormalities
Heart failure
Pulmonary embolism

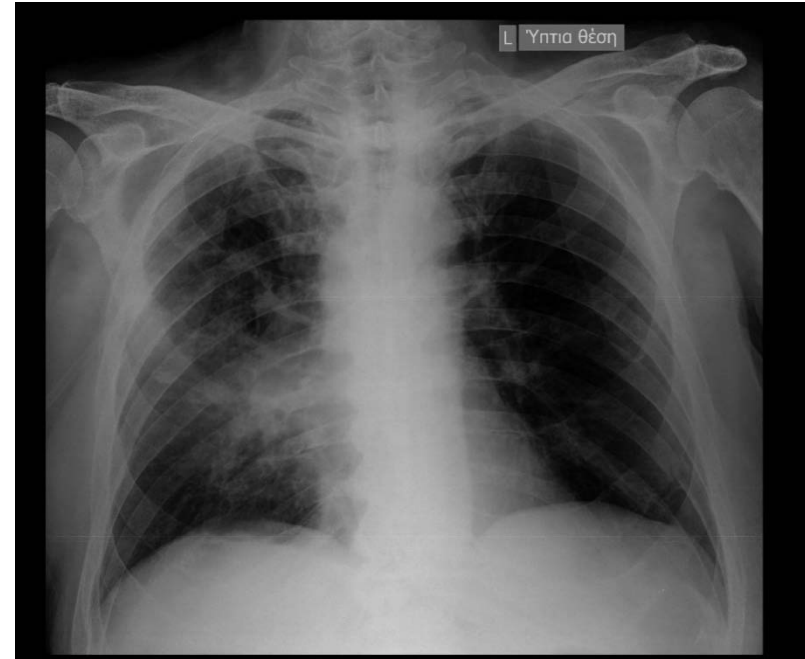
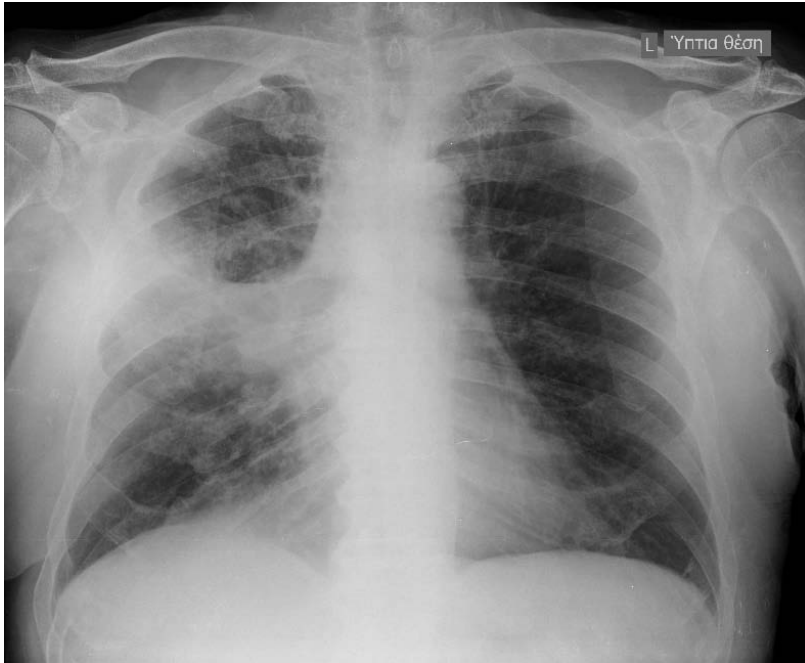
Περιστατικό 1



Περιστατικό 1



Περιστατικό 2



Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα

Περιστατικό 3



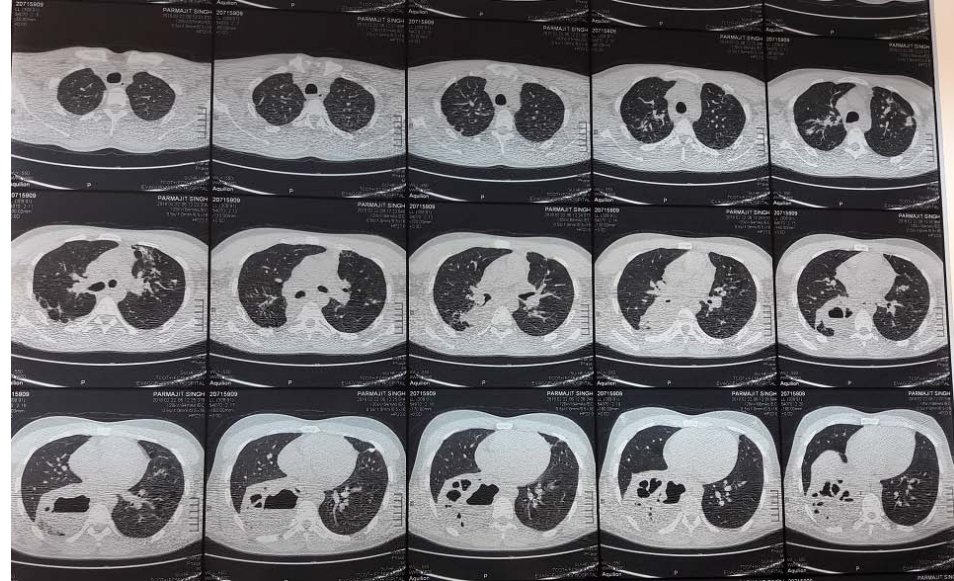
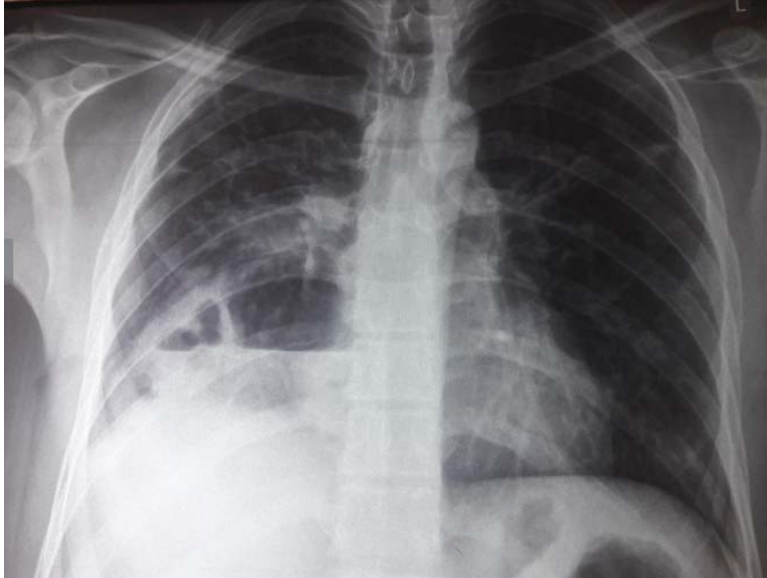
Οργανούμενη πνευμονία

Απόστημα

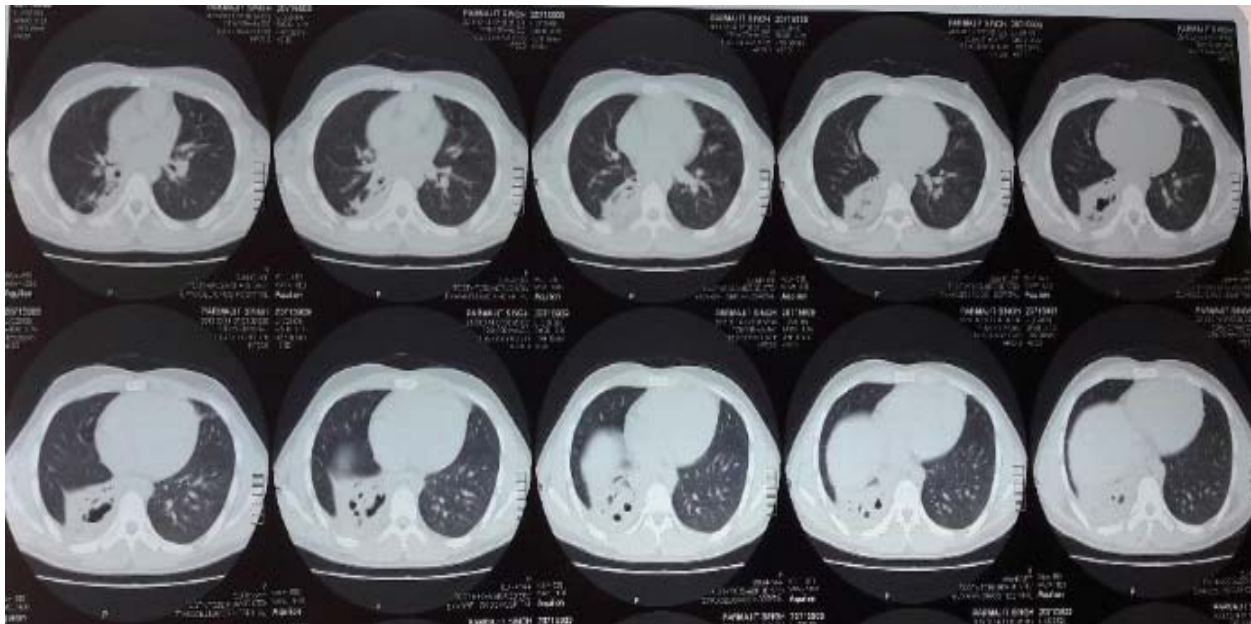
- Κοιλοποιημένη νεκρωτική πνευμονική αλλοίωση με πύον, με παχύ τοίχωμα και συχνά υδραερικό επίπεδο
- Οι κοιλότητες στα πνευμονικά αποστήματα αποκαθίστανται ακτινολογικά σε **1-3 μήνες**
- Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την πλήρη αποκατάσταση της βλάβης
- Επανεκτίμηση με α/α θώρακος-CT θώρακος στον 1 μήνα και επανέλεγχος έως πλήρους υποχώρησης της βλάβης



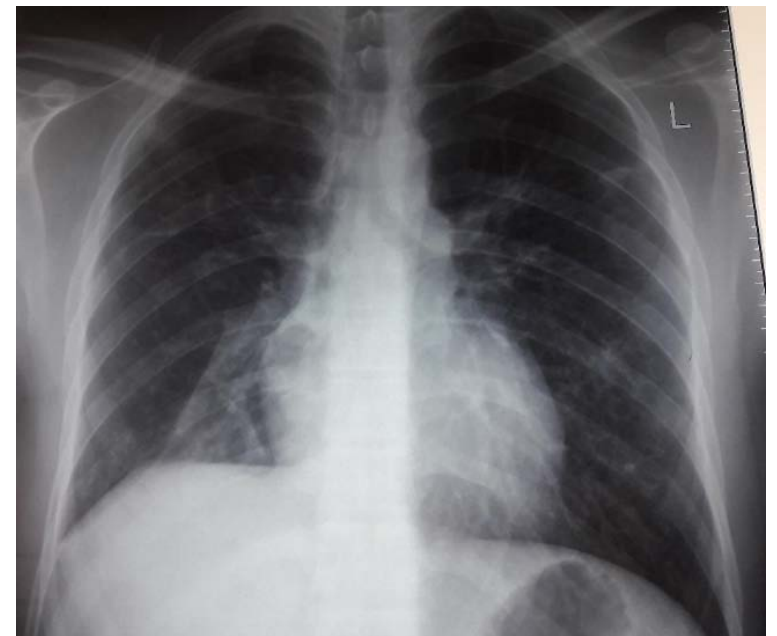
Απόστημα



Απόστημα



1 μήνα μετά



2 μήνες μετά

Παρακολούθηση πνευμονίας



- ✓ Επανέλεγχος με νέα α/α θώρακος σε 4-6 εβδομάδες (έως λύσεως της πνευμονίας)
- ✓ Δεν έχουμε λύση της πνευμονίας, σε άντρες >50 ετών, καπνιστές, να υποπτευθούμε κακοήθεια
(CT θώρακος, βρογχοσκόπηση)
- ✓ Πνευμονία που δεν λύνεται μπορεί να μην είναι πνευμονία!



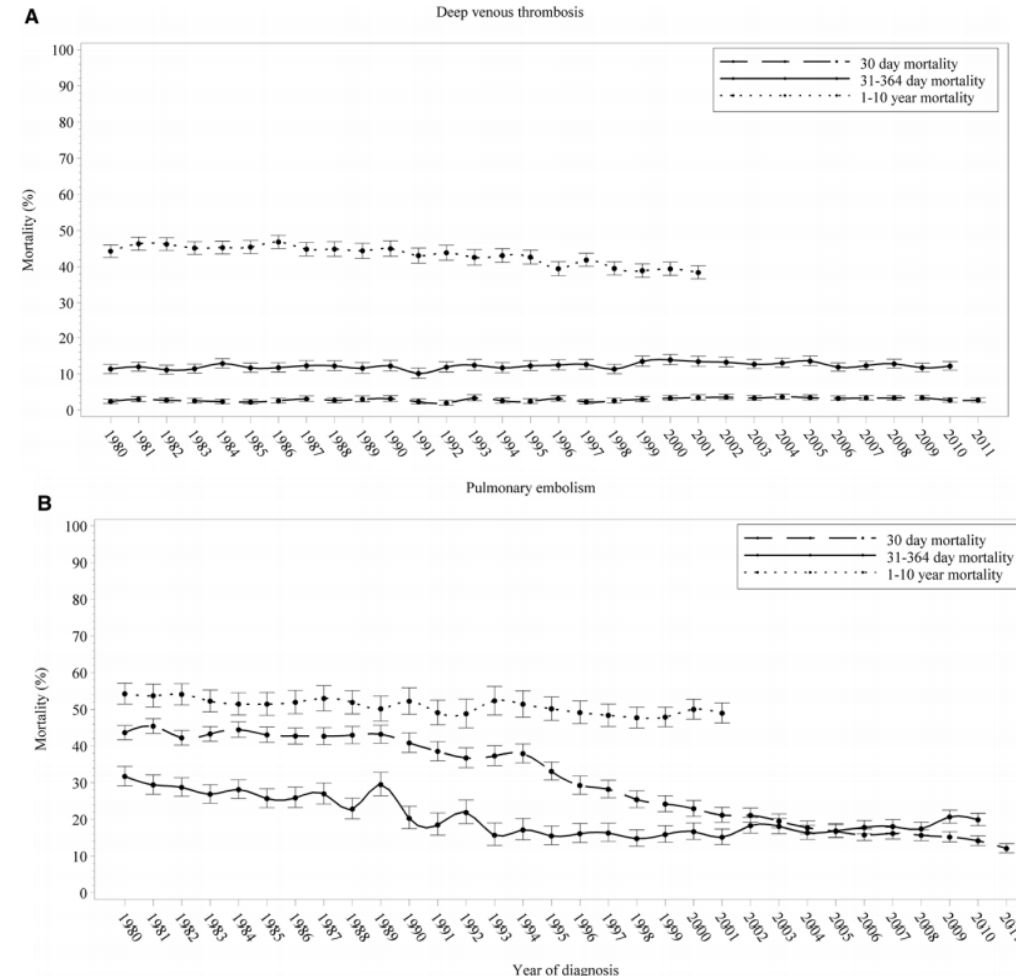
Πνευμονική εμβολή

Μετανοσοκομειακή παρακολούθηση

- Η χρόνια θρομβοεμβολική νόσος(PE+DVT) αποτελεί την 3^η αιτία καρδιαγγειακής νόσου
- Επίπτωση: 100-200/100.000 κατοίκους
- 30% αιφνίδιο θάνατο
- Μείζων αιτία θνητότητας, νοσηρότητας και νοσηλείας στην Ευρώπη
- Εκτός από τον χειρισμό της οξείας φάσης, σημασία έχει και η **μακροχρόνια παρακολούθηση**
- Δανέζικη μελέτη 120.000 περιστατικά με ΘΜΕ, 1980-2011, έδειξε ότι τον πρώτο χρόνο είχαν **αυξημένο κίνδυνο θανάτου** που παρέμεινε αυξημένος τα επόμενα 30 χρόνια
- Καλή μακροχρόνια παρακολούθηση για πρόληψη υποτροπής-θανάτου

30-Year Mortality After Venous Thromboembolism A Population-Based Cohort Study Kirstine Kobberøe Sogaard, MD; Morten Schmidt, MD; Lars Pedersen, PhD; Erzsébet Horváth-Puhó, PhD; Henrik Toft Sørensen, DMSc
Circulation. 2014;130:829-836.

ANMCO Position Paper: long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Carlo D'Agostino et al. European Heart Journal Supplements (2017) 19 (Supplement D), D309–D332The Heart of the Matter
doi:10.1093/eurheartj/sux030



Μετανοσοκομειακή παρακολούθηση πνευμονικής εμβολής

- ✓ Φαρμακευτική αγωγή (έλεγχος δραστηριότητας, διάρκεια, αλληλεπιδράσεις, παρενέργειες)
- ✓ Έλεγχο υποτροπής
- ✓ Έλεγχο κακοήθειας
- ✓ Θρομβοφιλία
- ✓ Απεικονιστικός έλεγχος
- ✓ Μεταθρομβωτικό σύνδρομο
- ✓ Χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση

Θεραπεία της ΠΕ

- Την οξεία φάση (συμβατικά οι πρώτες 7 μέρες), με σκοπό να περιορίσουμε τη θρομβοεμβολή και προλάβουμε νέο θανατηφόρο επεισόδιο
- Την μακροχρόνια φάση, στην οποία κάνουμε πρόληψη νέων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (υποτροπή)
- Την παρατεταμένη περίοδο (απροσδιόριστης διάρκειας), με συνέχιση της αντιπηκτικής αγωγής πέραν των 3 μηνών (ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπών)

Ανταγωνιστές βιταμίνης K

1. Στην οξεία (πάντα αλληλεπικάλυψη με ΗΧΜΒ για 5 μέρες και έως $INR > 2$) και στην παρατεταμένη φάση θεραπείας
2. Χρήζει τακτικής μέτρησης $INR(2-3)$
3. Διατροφή: πρόσληψη σταθερής ποσότητας βιταμίνης K
4. Προσοχή σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων
5. Προσοχή σε ηπατική ανεπάρκεια
6. Έλεγχο αιμορραγιών (σε απειλητική για την ζωή αιμορραγία χορήγηση vit K)

May decrease INR
Antibiotics
▪ Dicloxacillin
▪ Griseofulvin
▪ Nafcillin
▪ Rifampin
Azathioprine
Enzyme-inducing antiepileptic drugs (eg, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin [mixed effects described])
Cholestyramine
Ritonavir
Sucralfate

May increase INR
Acetaminophen
Allopurinol
Amiodarone
Androgens (eg, methyltestosterone, oxandrolone, testosterone)
Antibiotics
▪ Penicillins (eg, amoxicillin, amoxicillin-clavulanate) Exceptions: Dicloxacillin and nafcillin may decrease the INR
▪ Doxycycline
▪ Cephalosporins
▪ Fluoroquinolones (eg, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin)
▪ Macrolides (eg, azithromycin, erythromycin, clarithromycin)
▪ Metronidazole
▪ Trimethoprim-sulfamethoxazole
Azole antifungals (eg, fluconazole, miconazole [oral], voriconazole)*
Cancer therapies
▪ Capecitabine
▪ Fluorouracil (5-FU)
▪ Imatinib
▪ Tamoxifen
Cholesterol-lowering agents (eg, gemfibrozil, fenofibrate, fluvastatin, lovastatin, rosuvastatin, simvastatin) Exception: Cholestyramine may decrease the INR

Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους-Φονταπάρινουξ

HXMB

- μπορεί να χορηγηθεί στην οξεία και στην παρατεταμένη φάση θεραπείας
- Μέτρηση ΣΒ, κρεατινίνη, PT, aPTT πριν την έναρξη της θεραπείας
- Μέτρηση anti Χα σε νεφρική ανεπάρκεια
- Αποφυγή σε $clcr < 20 \text{ ml/min}$
- Περιοδική μέτρηση Ht, PLT, clearance
- Έλεγχο αιμορραγιών (σε απειλητική για την ζωή αιμορραγία πρωταμίνη)

Φονταπάρινουξ

- πεντασακχαρίτης
- Μέτρηση ΣΒ, κρεατινίνη, PT, aPTT πριν την έναρξη της θεραπείας
- Αποφυγή σε $clcr < 30 \text{ ml/min}$
- ΣΒ $> 100 \text{ kg}$: 100mg
- BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$: βάσει ΣΒ
- ΣΒ $< 50 \text{ kg}$: 5mg
- Ένδειξη σε HIT
- Έλεγχο αιμορραγιών (σε απειλητική για την ζωή αιμορραγία rFVIIa)

Νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά

TABLE 1 Non-Vitamin K-Dependent Oral Anticoagulant Agents in the Treatment and Secondary Prevention of VTE

	Dosage and Interval			Not Recommended or Contraindicated*
	Initial Phase	Long-Term Phase	Extended Phase	
Rivaroxaban†	15 mg twice daily with food for 21 days	20 mg once daily with food		• CrCl <30 ml/min • Moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), or hepatic disease associated with coagulopathy • Concomitant use of combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors or inducers
Dabigatran etexilate‡	Initial therapy with parenteral anticoagulation for 5–10 days should precede administration of dabigatran etexilate	150 mg twice daily		• CrCl <30 ml/min • Concomitant treatment with P-gp inhibitors in patients with CrCl <50 ml/min • Concomitant treatment with P-gp inducers (i.e., rifampin)
Apixaban	10 mg twice daily for 7 days	5 mg twice daily	2.5 mg twice daily after at least 6 months of treatment	• CrCl <15 ml/min • Severe hepatic impairment (Child-Pugh C), or hepatic disease associated with coagulopathy • Strong dual inhibitors or inducers of CYP3A4 and P-gp
Edoxaban§	Initial therapy with parenteral anticoagulation for 5–10 days should precede administration of edoxaban	60 mg once daily 30 mg once daily can be considered in patients with ≥1 of the following factors: CrCl 15–50 ml/min; body weight ≤60 kg; concomitant use of P-gp inhibitors, cyclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole		• CrCl <15 ml/min • Moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), or hepatic disease associated with coagulopathy • Concomitant treatment with rifampin

Αντιαιμοπεταλιακά



- ΠΕ **χωρίς** γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα
- έχουν ήδη λάβει 3μηνη αντιπηκτική θεραπεία
- διακόπτουν την αντιπηκτική θεραπεία
- χωρίς αντένδειξη για λήψη ασπιρίνης
- συστήνεται η παρατεταμένη λήψη **ασπιρίνης** για πρόληψη υποτροπής
- Μείωση κατά 30-35% του κινδύνου υποτροπής, χωρίς αύξηση μείζονος αιμορραγίας

- o Brighton TA, et al. The New England Journal of Medicine. 2012. 367(21):1979-1987
- o Becattini C, et al. The New England Journal of Medicine. 2012. 366(21):1959-1967.

Table 16 Results of randomized controlled trials of long term therapy for VTE

Study	Treatment	Subjects	Recurrent VTE	Major bleeding
LAFIT, 1999	Placebo vs. Warfarin (INR2-3)	83/79 Unprovoked VTE	17 (27 %/pt.-year) vs. 1 (1.3 %/pt.-year.) (HR 0.05; 95 % CI 0.01-0.37)	0 vs. 3 (3.8 %/pt.-year)
PREVENT, 2003	Placebo vs. Warfarin (INR 1.5-2)	253/255 Unprovoked VTE	37 (7.2/100 pt.-year) vs. 14 (2.6/100 pt.-year) (HR 0.36; 95 % CI 0.19-0.67)	2 (0.4/100 pt.-year) vs. 5 (0.9/100 pt.-year) (HR 2.53; 95 % CI 0.49-13.03)
ELATE, 2003	Warfarin (INR 1.5-2) vs. warfarin (INR 2-3)	369/369 Unprovoked VTE	16 (1.9/100 pt.-year) vs. 6 (0.7/100 pt.-year) (HR 2.8; 95 % CI 1.1-7.0)	9 (1.1/100 pt.-year) vs. 8 (0.9/100 pt.-year) (HR 1.2; 95 % CI 0.4-3.0)
PADIS-PE, 2015	Warfarin (INR2-3) vs. Placebo	184/187 Unprovoked PE	3 (1.7 %) vs. 25 (13.5 %) (HR 0.15; 95 % CI 0.05-0.43)	4 (2.2 %) vs. 1 (0.5 %) (HR 3.96; 95 % CI 0.44-35.89)
RE-MEDY, 2013	Dabigatran 150 mg BID vs. Warfarin (INR2-3)	1430/1426	26 (1.8 %) vs. 18 (1.3 %) (HR 1.44; 95 % CI 0.78-2.64)	13 (0.9 %) vs. 25 (1.8 %) (HR 0.52; 95 % CI 0.27-1.02)
RE-SONATE, 2013	Dabigatran 150 mg BID vs. Placebo	681/662	3 (0.4 %) vs. 37 (5.6 %) (HR 0.08; 95 % CI 0.02-0.25)	2 (0.3 %) vs. 0
EINSTEIN-Extension, 2010	Rivaroxaban 20 mg daily vs. Placebo	602/594	8 (1.3 %) vs. 42 (7.1 %) (HR 0.18; 95 % CI 0.09-0.39)	4 (0.7 %) vs. 0
AMPLIFY-EXT, 2013	Apixaban 5 mg BID or 2.5 mg BID vs. Placebo	840/813/829	Apix 5 mg 14 (1.7 %) vs. Apix 2.5 mg 14 (1.7 %) vs. Placebo 73 (8.8 %) Apix 5 mg vs. Placebo (RR 0.20; 95 % CI 0.11-0.34) or (RR 0.19; 95 % CI 0.11-0.33)	Apix 5 mg 1 (0.1 %) vs. Apix 2.5 mg 2 (0.2 %) vs. Placebo 4 (0.5 %) Apix 5 mg vs. Placebo (RR 0.25; 95 % CI 0.03-2.24) or Apix 2.5 mg vs. Placebo (RR 0.49; 95 % CI 0.09-2.64)
WARFASA, 2012	Aspirin 100 mg daily vs. Placebo	205/197	28 (6.6 % per year) vs. (11.2 % per year) (HR 0.58; 95 % CI 0.36-0.93)	1 vs. 1
ASPIRE, 2012	Aspirin 100 mg daily vs. Placebo	411/411	57 (4.8 % per year) vs. 73 (6.5 % per year) (HR 0.74; 95 % CI 0.52-1.05)	14 vs. 8

Παρακολούθηση φαρμακευτικής αγωγής

Περιοδικό έλεγχο (κάθε 3–12 months) των παρακάτω:

1. Νεφρικής λειτουργίας
($cl < 20 \text{ ml/min}$: προσοχή σε NOAc's, φονταπάρινουξ)
2. Ηπατικής λειτουργίας
(Αντένδειξη για ανταγωνιστές βιταμίνης K)
3. Ενδεχόμενο εγκυμοσύνης
(αντένδειξη για ανταγωνιστές βιταμίνης K, NOAc's, φονταπάρινουξ)
4. Απώλειας ή αύξησης βάρους
($< 50 \text{ kg}$ ή $> 100 \text{ kg}$)
5. Επερχόμενες επεμβατικές διαδικασίες
(Τροποποίηση αγωγής)
6. Αλληλεπιδράσεις με νέα φάρμακα



Διάρκεια θεραπείας

- ✓ ΠΕ με **γνωστό** προδιαθεσικό παράγοντα: για 3 μήνες
- ✓ ΠΕ **χωρίς** προδιαθεσικό παράγοντα: **ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ** 3 μήνες
- ✓ Ενδεχόμενο παρατεταμένης αγωγής, αν ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλός
- ✓ Μετά τα 2 χρόνια λίγα στοιχεία σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της αντιπηκτικής
- ✓ Ετήσια αξιολόγηση από θεράποντες
- ✓ 2^ο επεισόδιο ΠΕ: **μακροχρόνια λήψη** αντιπηκτικής αγωγής, για μη καθορισμένο χρόνο.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

- ❖ Χειρουργείο
- ❖ τραύμα
- ❖ ακινητοποίηση
- ❖ λήψη ορμονικής υποκατάστασης/αντισυλληπτικών (τις προηγούμενες 3 εβδομάδες-6 μήνες πριν από την πνευμονική εμβολή)



ΠΕ σχετιζόμενη με κακοήθεια

- ✓ ΗΧΜΒ για τουλάχιστον 6 μήνες.
- ✓ Σε ενεργό νεοπλασματική νόσο ή λήψη ΧΜΘ: συνέχιση της αγωγής μετά το 6μηνο
- ✓ Αν ίαση ή πλήρη ύφεση νόσου: διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μετά από 6 μήνες, εφόσον δεν λαμβάνει ή λάβει ΧΜΘ, σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου
- ✓ Ασθενείς **υψηλού κινδύνου** υποτροπών: συνέχιση της αντιπηκτικής αλλά με περιοδική επανεκτίμηση κινδύνου και όφελους

- o 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). European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu283
- o Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW (2008) Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 111(10):4902–4907

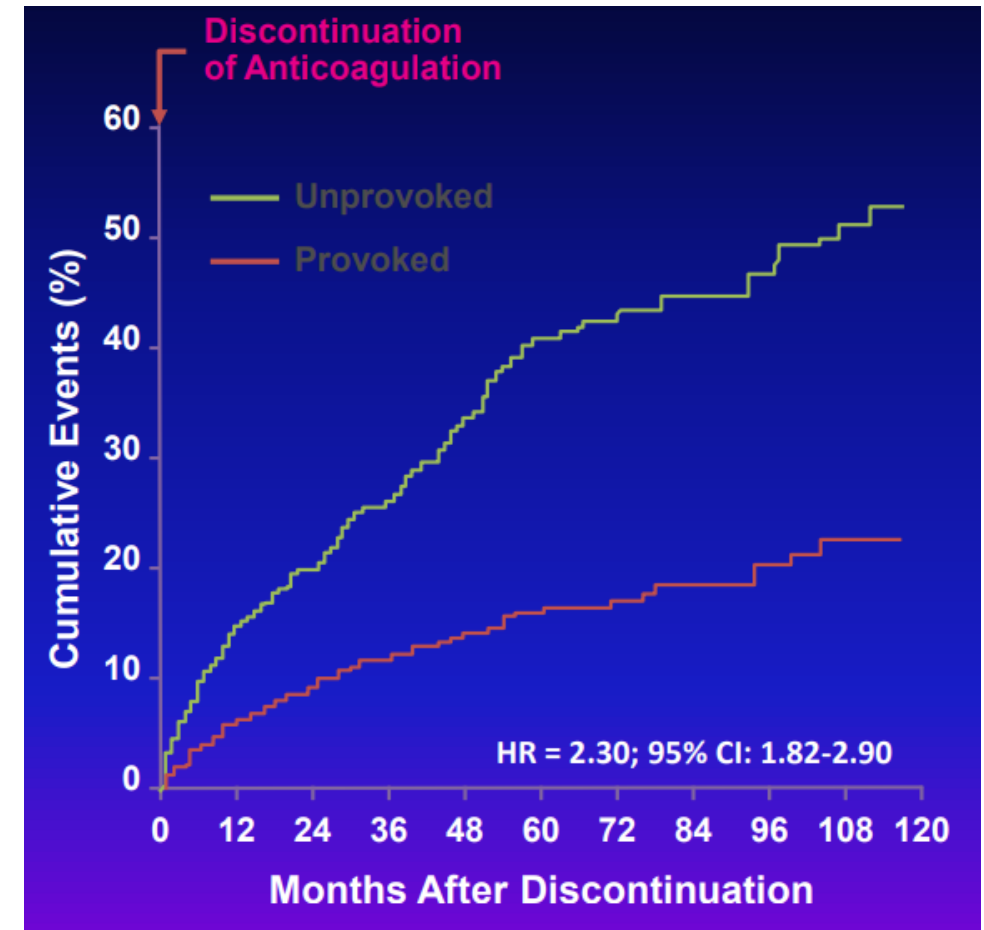
Predictive model for VTE according to Khorana et al

Patient characteristics	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350,000/\text{mm}^3$	1
Hemoglobin level less than 10 g/dl or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11,000/\text{mm}^3$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ or more	1
High-risk score ≥ 3	
Intermediate risk score 1–2	
Low-risk score 0	

Υποτροπή νόσου

- ✓ ΠΕ **με** γνωστό παράγοντα κινδύνου: 2.5% ανά έτος, μετά την διακοπή της θεραπείας
- ✓ ΠΕ **χωρίς** γνωστό παράγοντα κινδύνου: 4.5% ανά έτος
- ✓ Μπορεί και 10% μετά τον πρώτο χρόνο από την διακοπή της θεραπείας
- ✓ Ενεργός κακοήθεια: 20% εντός των πρώτων 12 μηνών από το επεισόδιο.
- ✓ Η **διάρκεια** της θεραπείας **δεν** επηρεάζει το ποσοστό υποτροπής, άπαξ κ διακοπεί
- ✓ Εκτίμηση νέων συμπτωμάτων και σημείων για τυχόν υποτροπή νόσου

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). European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu283



Υποτροπή νόσου

Παράγοντες κινδύνου

Σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής

- 1 ή περισσότερα επεισόδια ΘΜΕ νόσου
 - Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
 - Συγγενής θρομβοφιλία
 - Υπολειμματική θρόμβωση εν τω βάθει φλ. δίκτυο
 - Δυσλειτουργία δεξιάς κοιλίας που παραμένει σε u/s καρδιάς
-
- Χαμηλά D-dimer 1 μήνα μετά την διακοπή της αντιπηκτικής, σχετίζονται με **χαμηλό κίνδυνο**

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). European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080 doi:10.1093/eurheartj/ehu283

D-Dimer Testing to Select Patients With a First Unprovoked Venous Thromboembolism Who Can Stop Anticoagulant Therapy: A Cohort Study

Clive Kearon, MB, PhD; Frederick A. Spencer, MD; Denis O'Keefe, MB; Sameer Parpia, PhD; Sam Schulman, MD, PhD; Trevor Baglin, MB; Scott M. Stevens, MD; Scott Kaatz, DO; Kenneth A. Bauer, MD; James D. Douketis, MD; Steven R. Lentz, MD, PhD; Craig M. Kessler, MD; Stephan Moll, MD; Jean M. Connors, MD; Jeffrey S. Ginsberg, MD; Luciana Spadafora; Jim A. Julian, MMath; for the d-Dimer Optimal Duration Study Investigators *

- ΠΕ ή DVT **χωρίς** γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα
- 3-7 μήνες αντιπηκτικά
- Περιοδική μέτρηση d-dimer, μετά το πέρας της θεραπείας κ 1 μήνα μετά
- Αν 2 αρνητικές δεν ξανάρχιζε θεραπεία
- Αν 1 θετική άρχιζε πάλι
- 6,7% υποτροπή σε άντρες/έτος
- 5.4% υποτροπή σε γυναίκες/έτος
- Δεν δικαιολογεί διακοπή αντιπηκτικής (τουλάχιστον στους άντρες)

Venous thromboembolism: Predicting recurrence and the need for extended anticoagulation Geoffrey D Barnes et al. Vasc Med. 2015 April ; 20(2): 143–152

Prediction models for recurrent venous thromboembolism

Model name	Vienna prediction model ¹⁶	DASH score ¹⁹	Rodger or men continue and HER DOO2 score ²⁰
Number of patients	929	1,818	646
Design	Prospective cohort study	Patient-level meta-analysis	Prospective cohort study
Predictive variables	Male > female. PE > proximal DVT > distal DVT. Elevated D-dimer after AC	D-dimer abnormal after cessation of AC (2 points). Age ≤50 years (1 point). Sex – male (1 point). Hormonal use at VTE onset (–2 points)	Men continue. Hyperpigmentation (1 point). Edema (1 point). Redness (1 point). D-dimer ≥250 µg/L during AC (1 point). Obesity (BMI ≥30 kg/m ²) (1 point). Old (age ≥65 years) (1 point)
Total score	0 to 350	–2 to 4	0 to 6
Annual risk of recurrence	2%–15% depending on total score (nomogram)	Score of ≤1: 3.1% Score of 2: 6.4% Score of ≥3: 12.3%	Women with score of ≤1: 1.6% Women with score of ≥2: 14.1% Men: 13.7%

Abbreviations: DVT, deep vein thrombosis; VTE, venous thromboembolism; AC, anticoagulation; BMI, body mass index; PE, pulmonary embolism.

Υποτροπή **παρά** την αντιπηκτική αγωγή

LMWH αποτυχία

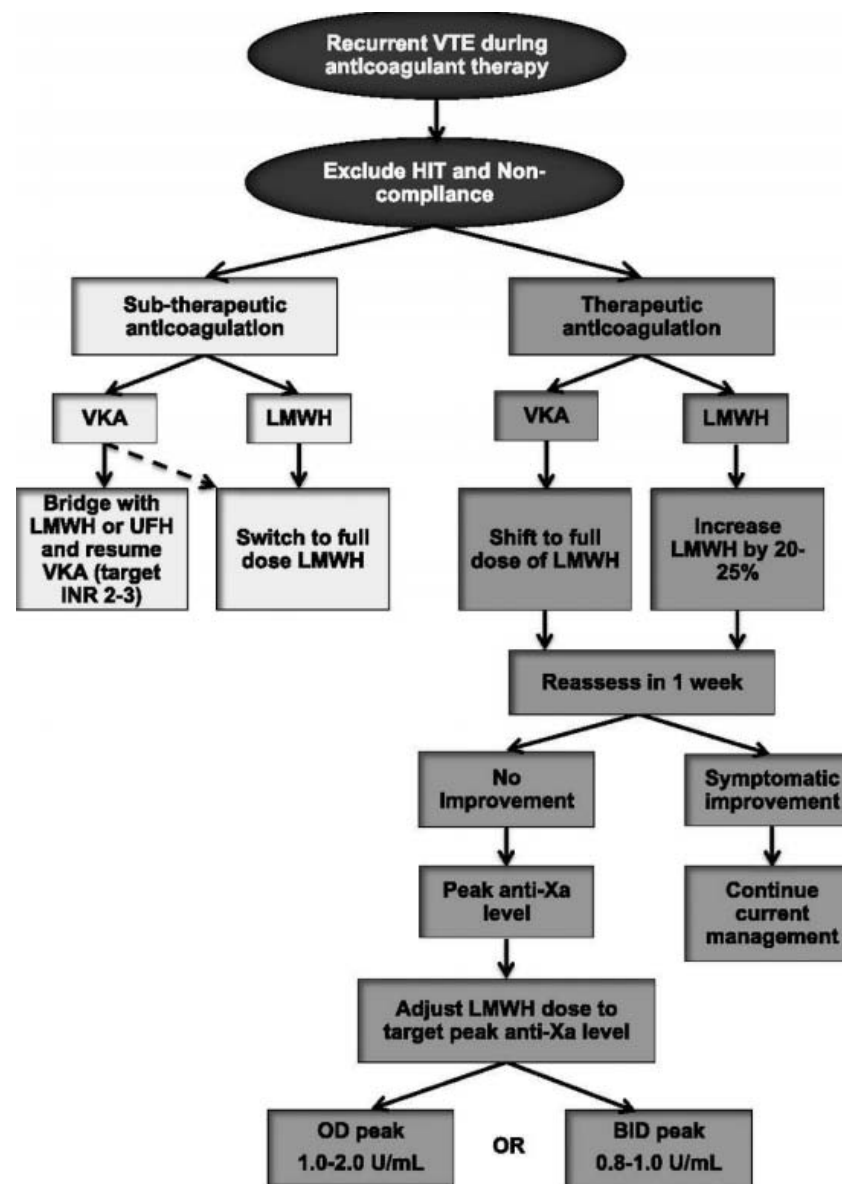
- Αλλαγή σε πλήρη δόση (αν ήταν υποθεραπευτική)
- Αύξηση δόσης κατά 20-25% αν ήταν θεραπευτική (Grade 2C)
- Μέτρηση επιπέδων anti-Xa
- Επαναξιολόγηση σε 1 εβδομάδα
- Προσαρμογή δόσης LMWH στα επίπεδα στόχου anti-Xa

Ανταγωνιστές VitK αποτυχία

- Μετάβαση σε LMWH ή γέφυρα με LMWH και μετά μετάβαση πάλι σε ανταγωνιστές VitK με υψηλότερο στόχο INR (>2.5-3)

NOAc's αποτυχία (με καλή συμμόρφωση)

- Μετάβαση σε LMWH, τουλάχιστον προσωρινά (Grade 2C)



ΠΕ-σχετιζόμενη με κακοήθεια Υποτροπή

- Αγωγή άλλη από LMWH: **αλλαγή** σε LMWH
- Αγωγή με LMWH: **αύξηση** της δόσης κατά 25%
- Αγωγή με LMWH αλλά σε υποθεραπευτικά επίπεδα: **αύξηση** της δόσης σε θεραπευτικά επίπεδα με βάση το **ΣΒ**

Υποτροπή υπό αντιπηκτική αγωγή

- ✓ Υποθεραπευτική αγωγή (κακή συμμόρφωση, δυσαπορρόφηση, λάθος δόση, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα)
- ✓ Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- ✓ Έλλειψη πρωτεΐνης S, C, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης
- ✓ HIT (heparin-induced thrombocytopenia)
- ✓ Κακοήθεια
- ✓ Μυελουπερπλαστικό



Έλεγχος θρομβοφιλίας

Table 1. Clinical Characteristics Suggestive of Inherited Thrombophilia in Patients with Venous Thromboembolism (VTE).

Thrombosis at a young age (<50 yr), especially in association with weak provoking factors (minor surgery, combination oral contraceptives, or immobility) or unprovoked VTE

Strong family history of VTE (first-degree family members affected at a young age)

Recurrent VTE events, especially at a young age*

VTE in unusual sites such as splanchnic or cerebral veins†

* The antiphospholipid syndrome must also be considered, but it is not inherited.

† Patients with splanchnic-vein VTE should be assessed for myeloproliferative neoplasms and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Antithrombin
Protein C
Protein S
Homocysteinaemia
Antiphospholipids antibodies
(anti-cardiolipine and anti-beta-2 glycoprotein-1)

Factor V Leiden
G20210A mutation
Lupus anticoagulant

Πότε θα τα κάνουμε

- Evaluation of protein C and S, which are vitamin K-dependent factors, should not be performed during the treatment with vitamin K antagonists.
- Evaluation of thrombophilic defects should not be performed during the treatment with the new oral anticoagulants.
- Pregnancy modifies the levels of protein C and protein S (higher and lower levels, respectively)

The tests should NOT be routinely performed:

- During the acute phase of venous thromboembolism (possible consumption of physiological anticoagulants factors)
- During anticoagulant therapy
- During pregnancy

Tests are usually performed:

- After 3 months from the acute event;
- After permanent or temporary suspension of anticoagulant treatments (after 15 days and 48 h for vitamin K antagonists and new oral anticoagulants/heparin, respectively)

Partial screening should be avoided.





Έλεγχος κακοήθειας

- ✓ 6.1%-10% των ασθενών με ΠΕ χωρίς γνωστό παράγοντα κινδύνου μπορεί να εμφανίσουν κακοήθεια σε 1 χρόνο από το συμβάν
- ✓ Σύγκριση περιορισμένου-εκτεταμένο έλεγχο
- ✓ Εκτεταμένος: με CT άνω-κάτω κοιλίας
- ✓ Εικονική κολονοσκόπηση+γαστροσκόπηση
- ✓ Παγκρεατογραφία
- ✓ Παρακολούθηση 1 χρόνο

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 20, 2015

VOL. 373 NO. 8

Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism

Marc Carrier, M.D., Alejandro Lazo-Langner, M.D., Sudeep Shivakumar, M.D., Vicky Tagalakakis, M.D., Ryan Zarychanski, M.D., Susan Solymoss, M.D., Nathalie Routhier, M.D., James Douketis, M.D., Kim Danovitch, C.C.R.P., Agnes Y. Lee, M.D., Gregoire Le Gal, M.D., Philip S. Wells, M.D., Daniel J. Corsi, Ph.D., Timothy Ramsay, Ph.D., Doug Coyle, Ph.D., Isabelle Chagnon, M.D., Zahra Kassam, M.D., Hardy Tao, M.D., and Marc A. Rodger, M.D., for the SOME Investigators*

Δεν μειώνει:

- ✓ αριθμό των καρκίνων που διαλάθουν
- ✓ τον μέσο χρόνο μέχρι την διάγνωση
- ✓ την σχετιζόμενη θνητότητα



Έλεγχος κακοήθειας

- ☐ Πλήρες ιστορικό
- ☐ Φυσική εξέταση
- ☐ Α/α θώρακος
- ☐ Εξετάσεις αίματος (γενική, ασβέστιο, ηπατική βιοχημεία)
- ☐ Γενική ούρων
- ☐ Εξέταση προστάτη, PSA (άντρες άνω των 40)
- ☐ Μαστογραφία, ΠΑΠ-τεστ (γυναίκες άνω των 40)



Μεταθρομβωτικό σύνδρομο (PTS)



- 20-50% των ασθενών εντός 2 ετών μετά από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση
- Επίπτωση 0,7-2 σε 1000/έτος, αυξάνεται με την ηλικία
- 5-10% των περιπτώσεων είναι σοβαρό



Leg symptoms	Signs
Heaviness or tiredness	Edema
Pain	Peri-malleolar telangiectasiae
Swelling	Venous ectasia, varicose veins
Itching	Hyperpigmentation
Cramps	Redness
Paresthesia	Dependent cyanosis
Bursting pain	Lipodermatosclerosis
Symptom pattern: worse with activity, standing, walking, better with rest, lying down, maximum at end of day	Healed ulcer(s) or open ulcer(s)

Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. Susan R. Kahn J Thromb Thrombolysis (2016) 41:144–153 DOI 10.1007/s11239-015-1312-5

Κριτήρια διάγνωσης PTS

Villalta PTS scale



Symptoms	Clinical signs
Pain	Edema
Cramps	Skin induration
Heaviness	Hyperpigmentation
Pruritus	Redness
Paraesthesia	Pain during calf compression
	Venous ectasia
Each symptom/sign rated as 0 (absent), 1 (mild), 2 (moderate), or 3 (severe)	
Scoring	
0 to 4	No PTS
5 to 14	Mild/moderate PTS
>15 or presence of ulcers	Severe PTS

Παράγοντες κινδύνου για PTS

Παράγοντες κινδύνου την στιγμή της διάγνωσης DVT

- Ηλικία
- Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (BMI)
- Προυπάρχουσα φλεβική ανεπάρκεια
- DVT στο εγγύς
- Υποθεραπευτική αγωγή τους πρώτους 3 μήνες

Παράγοντες κινδύνου κατά το follow-up

- Υποτροπιάζουσα DVT στο ίδιο άκρο
- Παραμένουν φλεβικά συμπτώματα/σημεία 1 μήνα μετά από οξεία DVT
- Υπολειμματική θρόμβωση στο υπερηχογράφημα
(3-6 μήνες μετά από οξύ επεισόδιο DVT)
- Παραμένουν αυξημένα επίπεδα D-dimer μετά από εβδομάδες-μήνες από την DVT

Μέτρα πρόληψης μεταθρομβωτικού συνδρόμου(PTS)



- ✓ Αντιπηκτική θεραπεία (για πρόληψη υποτροπών DVT)
- ✓ **Αντιφατικά στοιχεία** ως προς το όφελος χρήσης των καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης
- ✓ Αν υπάρχει αίσθημα βάρους-οίδημα: **κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης**, μέχρι το γόνατο, **20–30 mm Hg**
- ✓ Αν 20–30 mm Hg δεν ελέγχει καλά τα συμπτώματα, συστήνονται κάλτσες μεγαλύτερης πίεσης (**30–40 mm Hg** ή **40–50 mm Hg**)



Αντιμετώπιση PTS

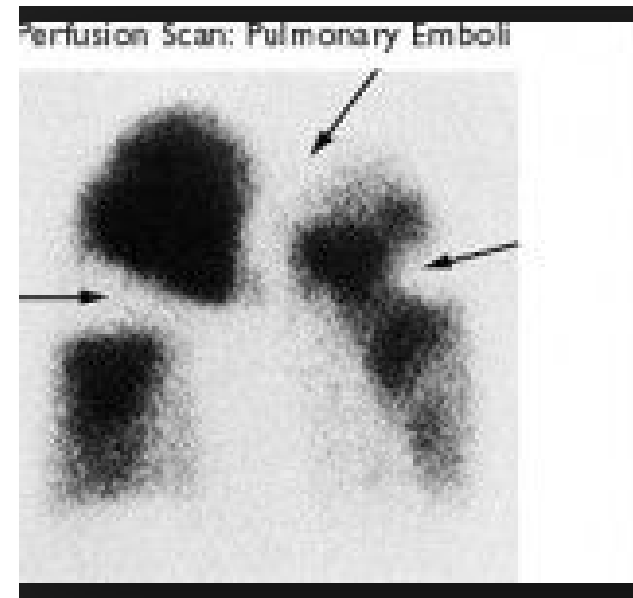
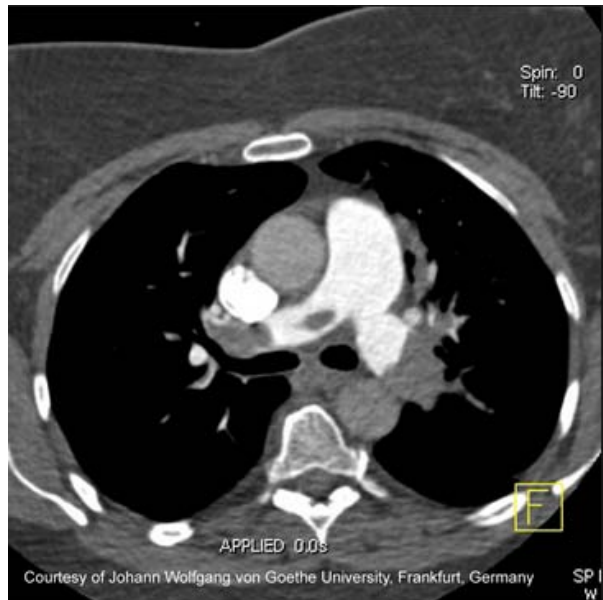
- ✓ Κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης (20–30 mm Hg ή μεγαλύτερης πίεσης)
- ✓ Ειδικές συσκευές περιοδικής συμπίεσης σε μέτριο-σοβαρό PTS
- ✓ Καλή περιποίηση στα φλεβικά έλκη με τοπικές θεραπείες
- ✓ Αποφυγή ορθοστασίας
- ✓ Αποφυγή καθιστικής ζωής
- ✓ Ανάρροπη θέση
- ✓ Τακτική αεροβική άσκηση για ένα 6 μηνο



Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. Susan R. Kahn J Thromb Thrombolysis (2016) 41:144–153 DOI 10.1007/s11239-015-1312-5



Απεικονιστικός έλεγχος



CTPA ή V/Q scan

- Σε ΠΕ μετά από 6 μήνες θεραπείας, η **CTPA**: περίπου 80% πλήρη υποχώρηση των θρόμβων
- **Όχι** συσχέτιση μεταξύ της υπολειπόμενης απόφραξης του πνευμονικού αγγείου και υποτροπής της νόσου
- Αυξημένη ακτινοβολία
- **Δεν** είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της νόσου

- Σε ΠΕ χαμηλού κινδύνου 52%-65% φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μετά από 1 χρόνο
- Αν σε 3 μήνες, το V/Q είναι φυσιολογικό, μπορεί να διακοπεί η αντιπηκτική αγωγή, σε ασθενείς **χωρίς** αυξημένο κίνδυνο υποτροπής
- Παρέμεναν ελλείματα αιμάτωσης σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ΠΕ μετρίου-υψηλού κινδύνου
- Όσοι είχαν **ελλείματα** αιμάτωσης στους **6** μήνες θεραπείας, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής και CTEPH

Predicting recurrent pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: one more way to skin the cat

Eur Respir J 2017; 49: 1700413

Frederikus A. Klok¹ and Marius M. Hoeper²

Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism.

[den Exter PL](#)¹, [van Es J](#) et al

[Prometheus Follow-Up](#)

[Investigators.Thromb Haemost.](#) 2015 Jul;114(1):26-34. doi: 10.1160/TH14-10-0842. Epub 2015 May 28.

- Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για την προγνωστική αξία των απεικονιστικών μεθόδων για υποτροπή ΘΜΕ νόσου ή CTEPH
- 50% το ποσοστό των ασθενών με παθολογικό σπινθηρογράφημα στους 6 μήνες
- από αυτούς το 3,4% θα αναπτύξει στα 3 χρόνια CTEPH
- Δεν δικαιολογεί τον τακτικό έλεγχο με σπινθηρογράφημα σε όλους τους ασθενείς με ΠΕ

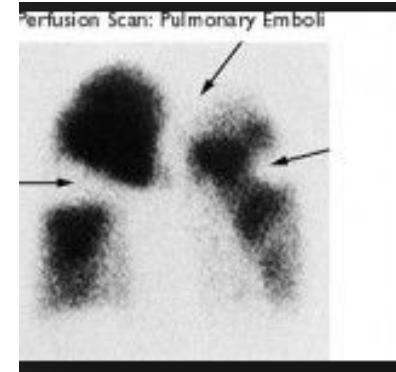
The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/PSPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism.

[Alhadad A](#)¹, [Miniati M](#) et al [M.Thromb Res.](#) 2012 Dec;130(6):877-81. doi: 10.1016/j.thromres.2012.09.002. Epub 2012 Sep 29

Impact of ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography on treatment duration of pulmonary Embolism

Amela Begic et al.Nuclear Medicine Communications2015,36:16167

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ έλεγχος



Lung perfusion scan must be performed 3 months after the acute event in those patients with persisting symptoms and/or in the presence of right ventricular dysfunction or pulmonary artery hypertension

Computed tomography is not useful to redefine therapeutic strategies during the follow-up

Pulmonary RMI is not useful during venous thromboembolism follow-up.

MRI: magnetic resonance imaging.

ANMCO Position Paper: long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Carlo D'Agostino et al. European Heart Journal Supplements (2017) 19 (Supplement D), D309–D332The Heart of the Matter doi:10.1093/eurheartj/sux030

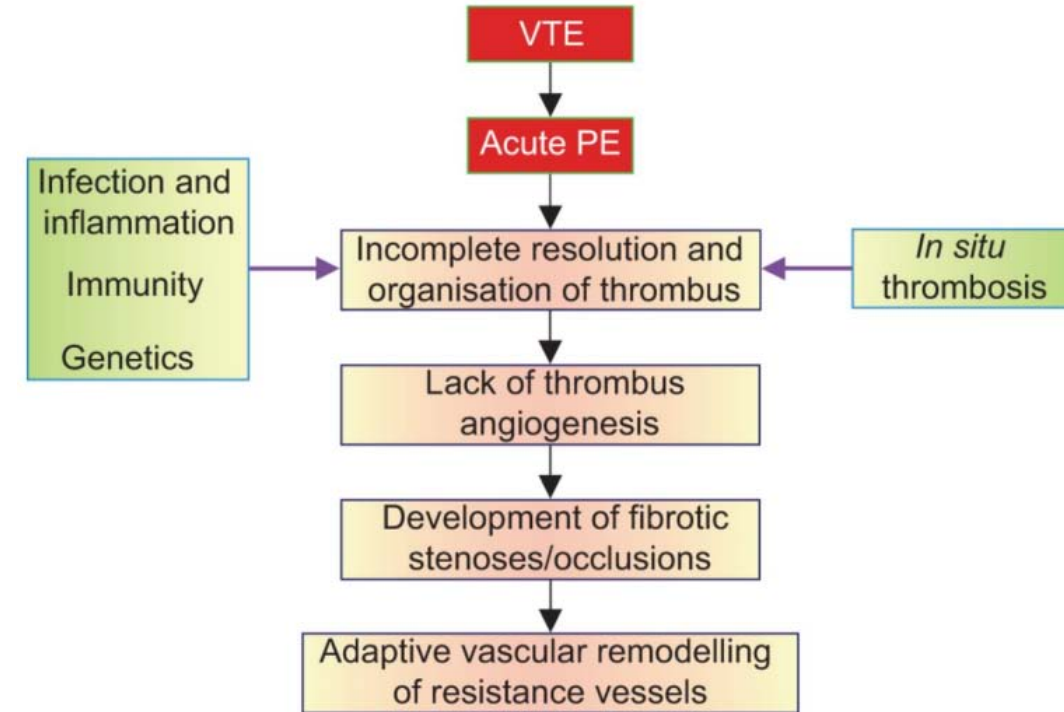
Διαθωρακικός υπέρηχος καρδιάς στο FU

- Όσοι είχαν επιβάρυνση δεξιάς κοιλίας/ΠΥ: επανέλεγχος κατά την έξοδο
- Συνυπάρχουν συμπτώματα και παθολογικά ευρήματα: 3 μήνες
- Διαφορετικά: 3-6 μηνών



CTEPH

- ✓ Λόγω χρόνιας απόφραξης των πνευμονικών αρτηριών
- ✓ Επίπτωση 0.1-2% εντός των 2 πρώτων ετών από ΠΕ
- ✓ Συσχέτιση με το αντιπηκτικό του λύκου, αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα και με αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII
- ✓ Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση της CTEPH είναι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, οστεομυελίτιδα, σπληνεκτομή



CTEPH

✓ Συμπτώματα μη ειδικά, απουσιάζουν στα αρχικά στάδια της νόσου

✓ Δύσπνοια, θωρακαλγία

✓ Μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση $\geq 25\text{mmHg}$, με πίεση ενσφήνωσης $\leq 15\text{mmHg}$

✓ **Τουλάχιστον 1 τμηματικό έλλειμμα αιμάτωσης στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων ή απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας στην μαγνητική αγγειογραφία ή πνευμονική αγγειογραφία**

- Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αποτελεί την εξέταση εκλογής για την CTEPH
- Ευαισθησία 76-97% και ειδικότητα 90-95%
- Τουλάχιστον 3 μήνες μετά από πλήρη αντιπηκτική αγωγή
- Επιβεβαίωση με δεξιό καθετηριασμό και πνευμονική αγγειογραφία

Table 5 Right heart catheterization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Haemodynamic parameters

mPAP $\geq 25\text{ mmHg}$

PAWP $\leq 15\text{ mmHg}$

PVR $> 3\text{ WU}$

Pulmonary angiography

Pulmonary arteries dilatation

Vascular obstruction

Vascular webs

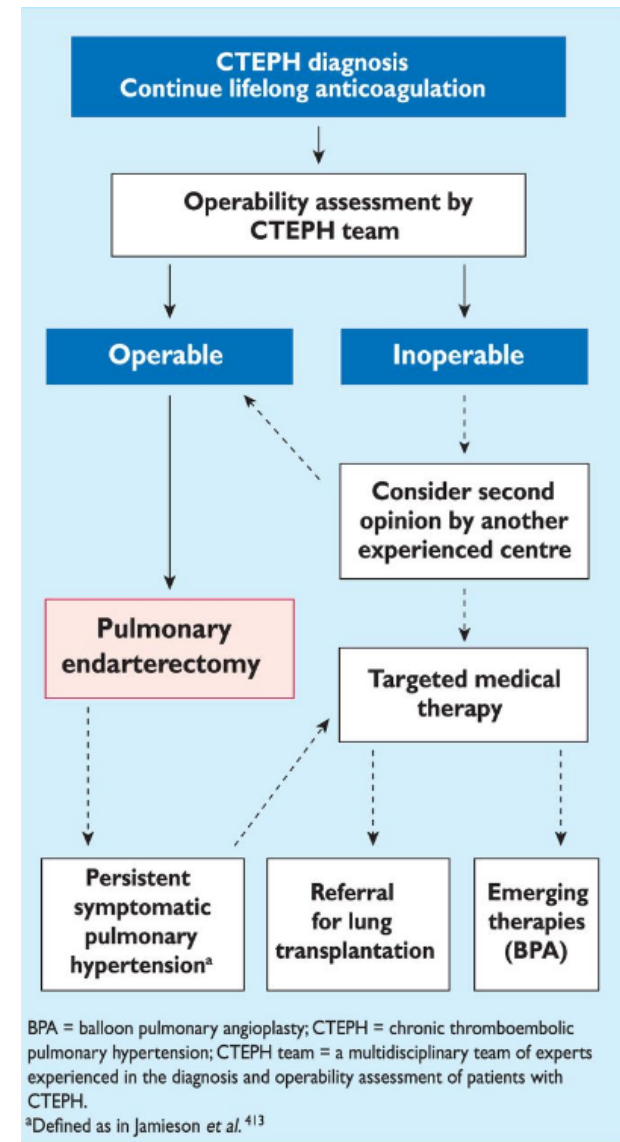
Post-obstructive dilatation

Pulmonary areas of reduced perfusion

mPAP, mean pulmonary arterial pressure; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; WU, Woods units.

CTEPH

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In PE survivors with persistent dyspnoea, diagnostic evaluation for CTEPH should be considered.	IIa	C	414
Screening for CTEPH in asymptomatic survivors of PE is currently not recommended.	III	C	381
It is recommended that, in all patients with CTEPH, the assessment of operability and decisions regarding other treatment strategies be made by a multidisciplinary team of experts.	I	C	391, 398, 403, 412
Life-long anticoagulation is recommended in all patients with CTEPH.	I	C	412
Surgical PEA is recommended for patients with CTEPH.	I	C	412
Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon, or have persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment.	I	B	411, 412
Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon.	IIb	B	412



Μετανοσοκομειακή παρακολούθηση πνευμονικής εμβολής

- ✓ Αντιπηκτική αγωγή
- ✓ Επανεκτιμούμε συχνά τον κίνδυνο υποτροπής/αιμορραγιών
- ✓ Εμφάνιση νέων συμπτωμάτων
- ✓ Επιπλοκές (PST, CTEPH)

Ευχαριστώ για την προσοχή σας