



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

Trombozlu Hastaya Yaklaşım

Dr. Figen Atalay

Sunum Planı

- Tanımlamalar
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Tanısal yaklaşım
- Risk belirlemesi
- Tedavi

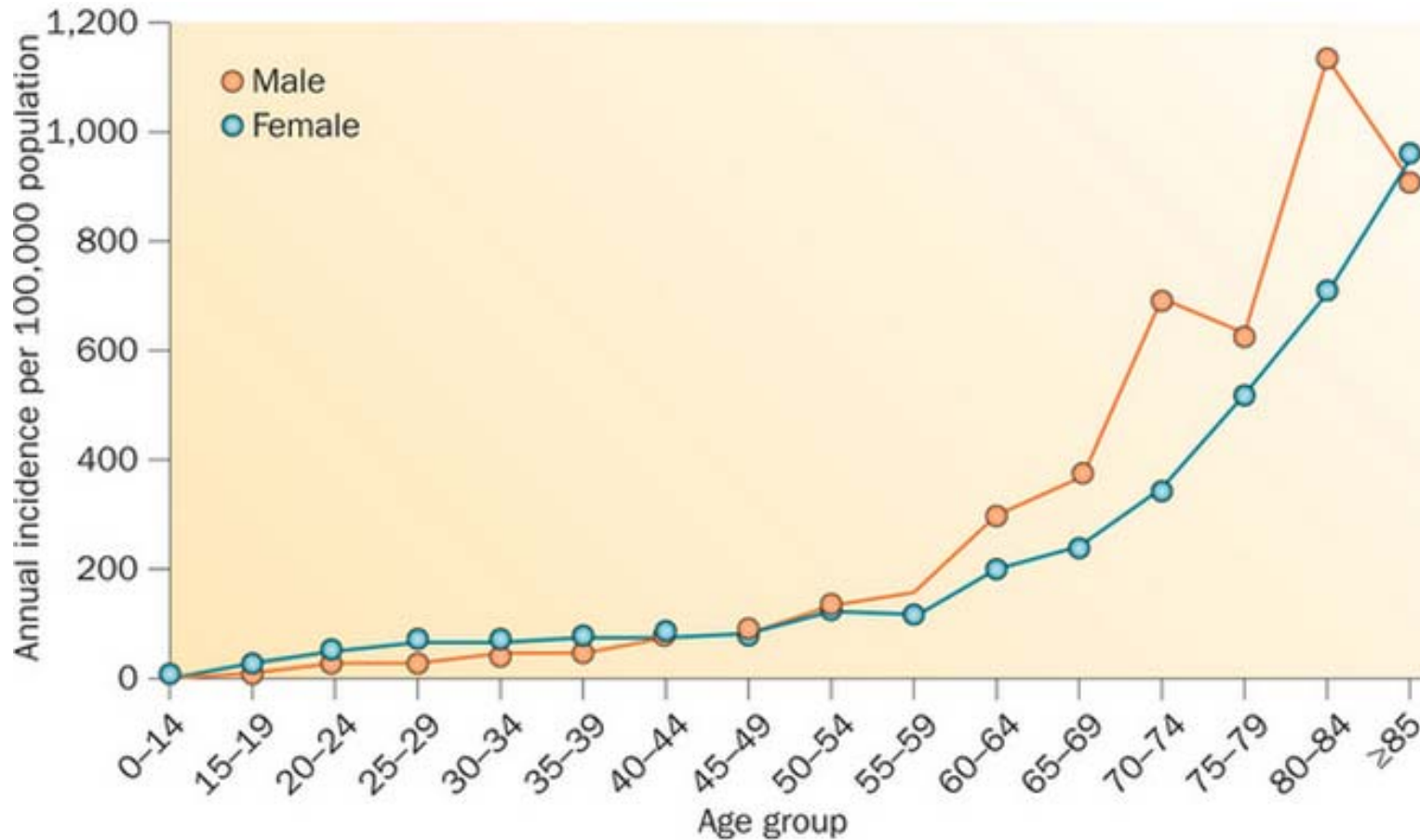
Tanımlamalar

- **Tromboz:** Arteriyel ve **venöz tromboembolizm (VTE)** dolaşımında meydana gelen pıhtı oluşumunun genel adıdır.
- **VTE:** Aynı patogenetik mekanizmalarla farklı anatomik yerleşimli ortaya çıkan, morbidite ve mortalitesi yüksek olan önlenabilir bir klinik tablodur.
 - Derin ven trombozu (DVT)
 - Pulmoner emboli (PE)

VTE neden önemlidir?

Sık rastlanılan bir durumdur.

Yaş ile birlikte VTE insidansında keskin artışlar görülür.

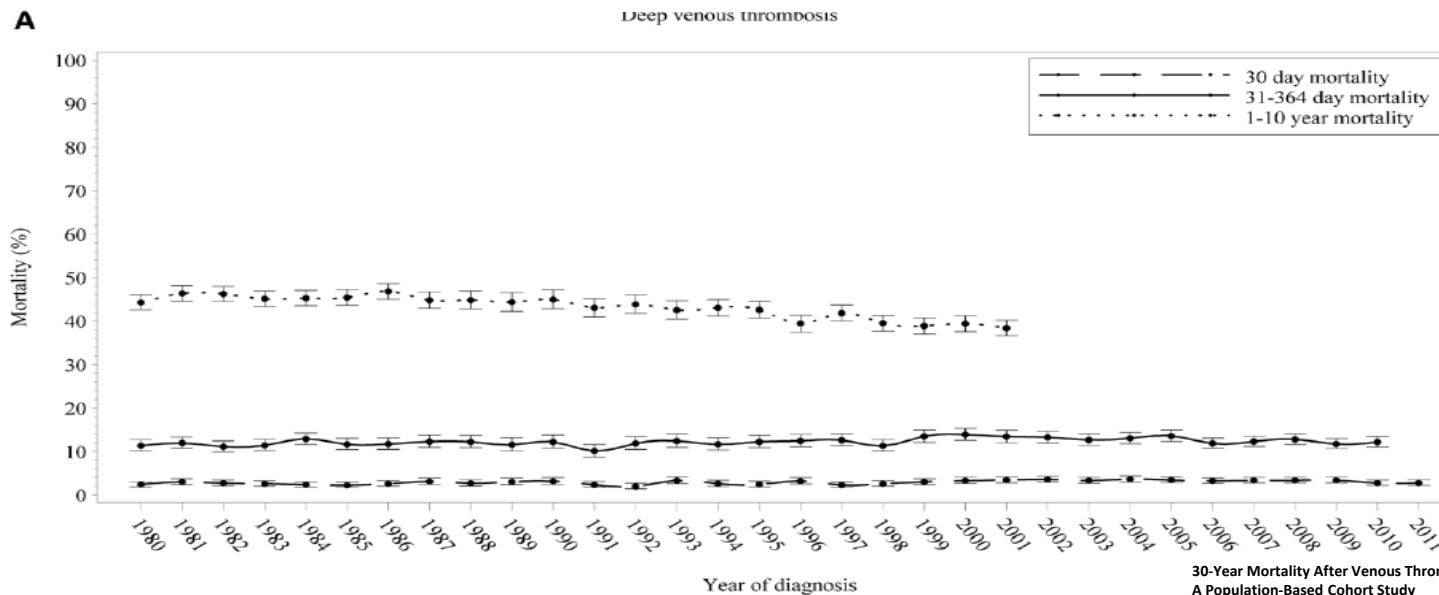


VTE neden önemlidir?

Mortal bir durum olabilir.
İlk 28 günde mortalite % 3-5.2

	Mortality Risk, % (95% Confidence Interval)				
	30 d	31-364 d	1-10 y	11-30 y	0-30 y
Comparison cohort	0.4 (0.4-0.4)	4.0 (3.9-4.0)	36 (36-36)	68 (67-68)	80 (80-80)
Deep venous thrombosis*	0.4 (0.3-0.4)	3.5 (3.5-3.6)	33 (26-33)	64 (63-64)	85 (85-85)
Pulmonary embolism*	0.4 (0.4-0.4)	4.5 (4.4-4.6)	41 (40-41)	74 (73-74)	77 (76-77)
Venous thromboembolism cohort	15 (15-15)	15 (15-15)	43 (43-43)	68 (67-69)	87 (86-87)
Deep venous thrombosis	3.0 (2.9-3.1)	13 (12-13)	42 (42-43)	68 (67-69)	84 (84-85)
Pulmonary embolism	31 (31-32)	20 (19-20)	45 (44-46)	69 (67-71)	91 (90-91)
Venous thromboembolism subgroups	23 (23-24)	41 (41-42)	69 (68-70)	84 (81-88)	98 (97-98)
Cancer	19 (19-19)	19 (18-19)	42 (41-43)	64 (62-65)	86 (85-87)
Surgery	17 (17-18)	12 (12-13)	41 (39-42)	60 (56-63)	83 (81-84)
Fracture/trauma					

*Mortality risks are provided for each of the matched comparison cohorts.



VTE neden önemlidir?

Morbidite riski vardır.
Posttrombotik sendrom gelişebilir (~%50)



Baldır ağrısı

Şişlik

Renk değişikliği

Bacak ülserleri

VTE neden önemlidir?

Pulmoner emboli gelişebilir.

- Olguların %20'si tanı konmadan veya ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir.
- İlk 24 saati atlatabilen PE olgularının da %11'i ilk 3 ay içinde ölmektedir.

Kronik pulmoner hipertansiyon gelişebilir (%1-2).

- 6 aylık mortalite %12,5, 1 yıllık mortalite ise %24'e kadar ulaşabilmektedir.

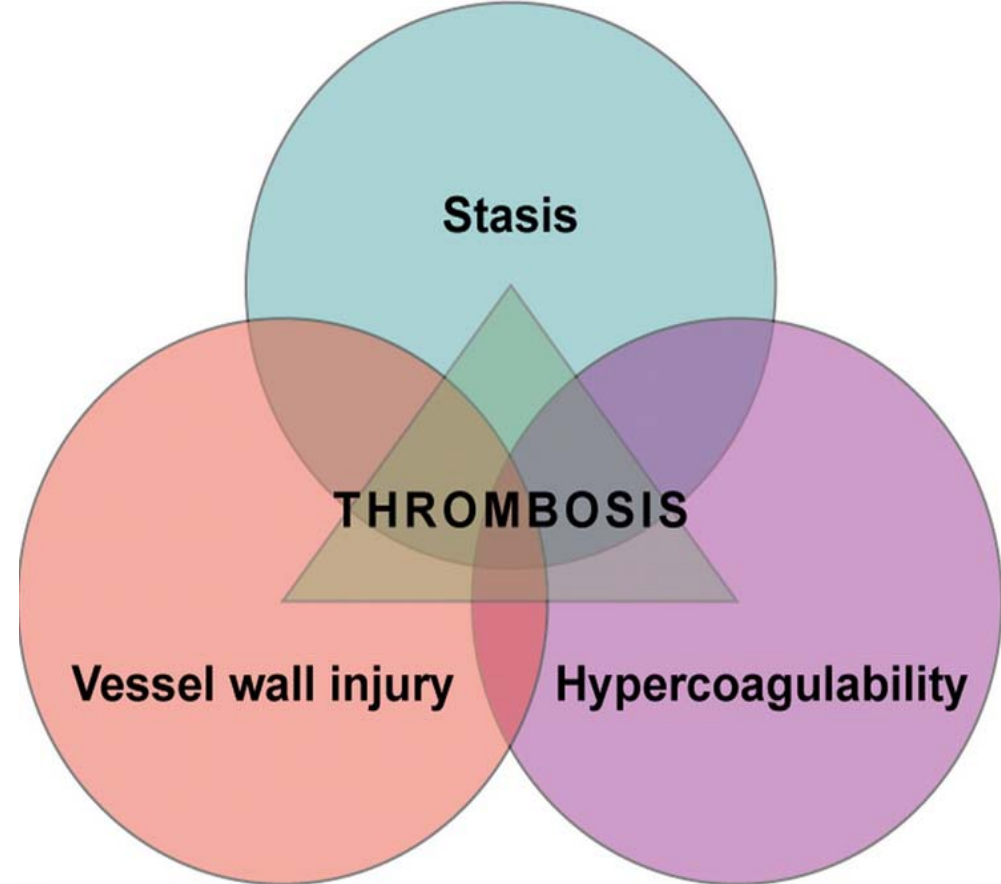
VTE neden önemlidir?

Uygun hastaya uygun yöntemle yapılan tromboprolifaksinin trombozu önlemede etkili, güvenli ve maliyet etkin olduğu birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (% 3.44 → % 0.06).



Rudolf Virchow (1821-1902)

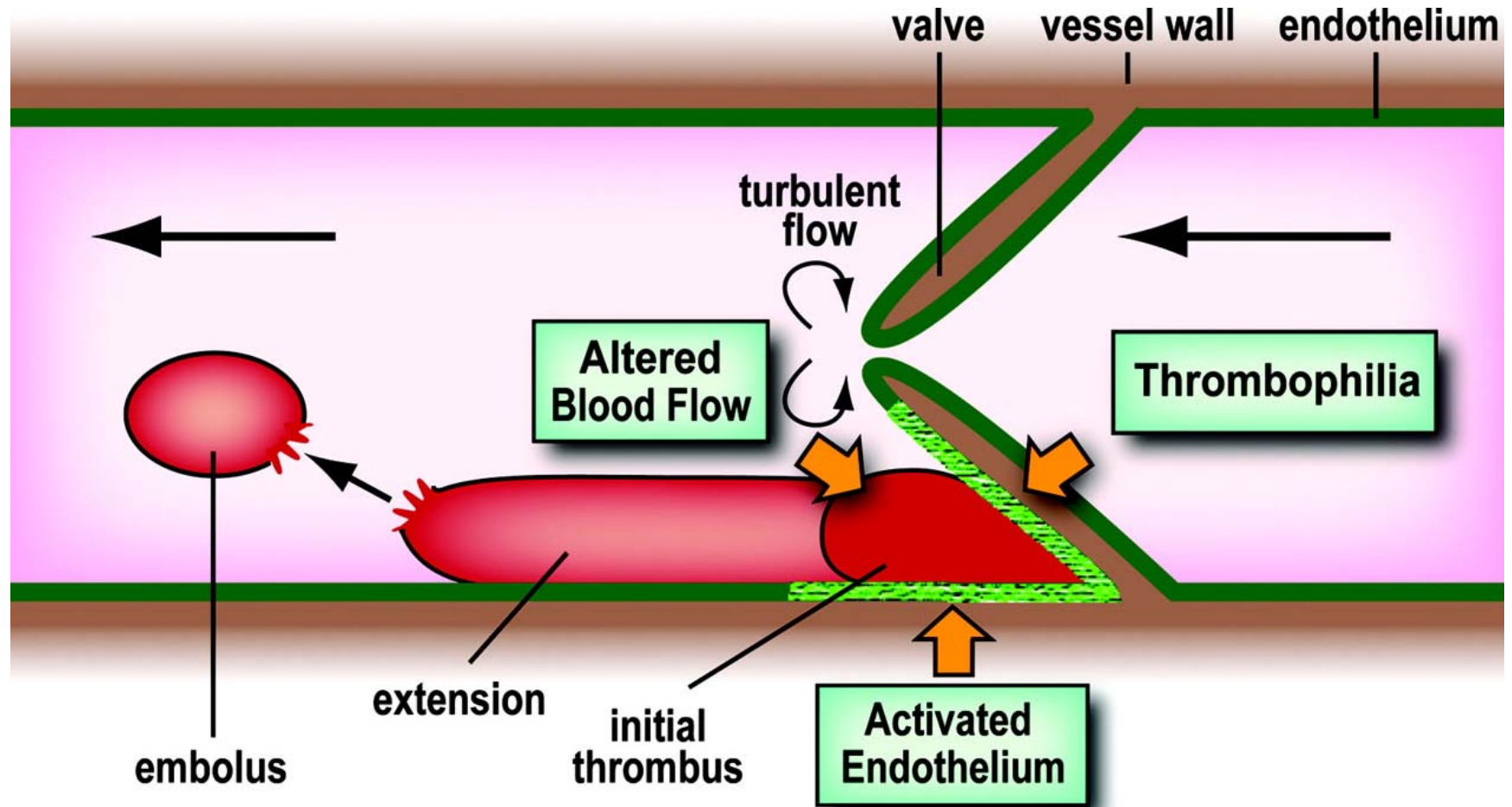
Anormal Kan Akımı
Staz /Türbülant akım



Endotel Hasarı /Disfonksiyonu
Ateroskleroz

Faktör V Leiden Mutasyonu
Protrombin 20210 Mutasyonu
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
AT eksikliği
Kanser
Antifosfolipid Sendrom

Trombozun patofizyolojisi



Nasıl tanı koyalım??

Wells Skorlama sistemi

<2 Muhtemelen DVT değil (%3.8–7.6)

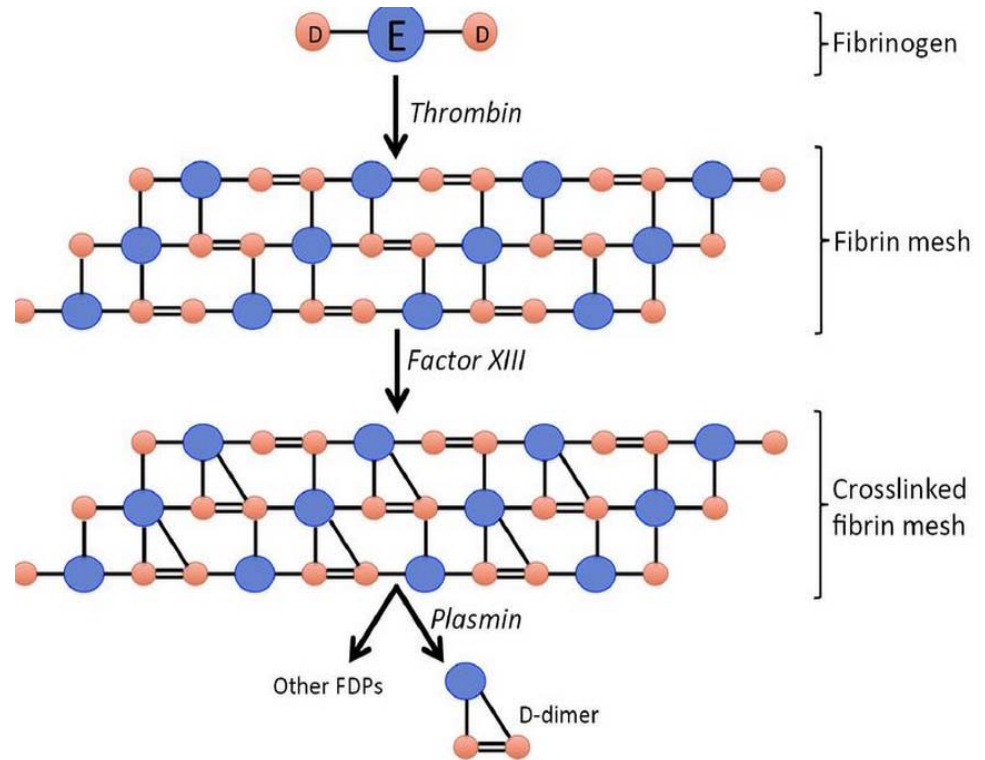
≥2 Büyük olasılıkla DVT (%24–32)

Aktif kanser (tedavisi devam eden veya 6 ay öncesine kadar tedavi gören veya palyatif tedavi alan)	1
Felç, parezi ya da yakın zamanda alt ekstremitelerde alçı	1
Yakın zamanda 3 günden fazla yatak istirahati ya da son 4 hafta içinde majör cerrahi girişim	1
Derin venöz sistem boyunca lokalize hassasiyet	1
Tüm ayakta şişlik	1
Asemptomatik bacakla karşılaştırıldığında 3 cm'den fazla şişmiş baldır	1
Gode bırakan ödem	1
DVT benzeri başka bir tanı ya da daha büyük alternatif tanı	-2
Klinik olasılık	
Düşük	0
Orta	1-2
Yüksek	3

Tanıya yardımcı tetkikler nelerdir??

• D-dimer:

- Çapraz bağlarla sağlamlaştırılmış **FİBRİNİN**, plazmin tarafından parçalanması sonucu oluşmuş bir fibrin yıkım ürünüdür.
 - Trombozun **olmadığını** göstermek için kullanılır.
 - Duyarlı ancak özgül bir test değildir.
- D-Dimer cut-off değer $< 500 \mu\text{g L}^{-1}$
 - PE için Yaşx $10\mu\text{g L}^{-1}$

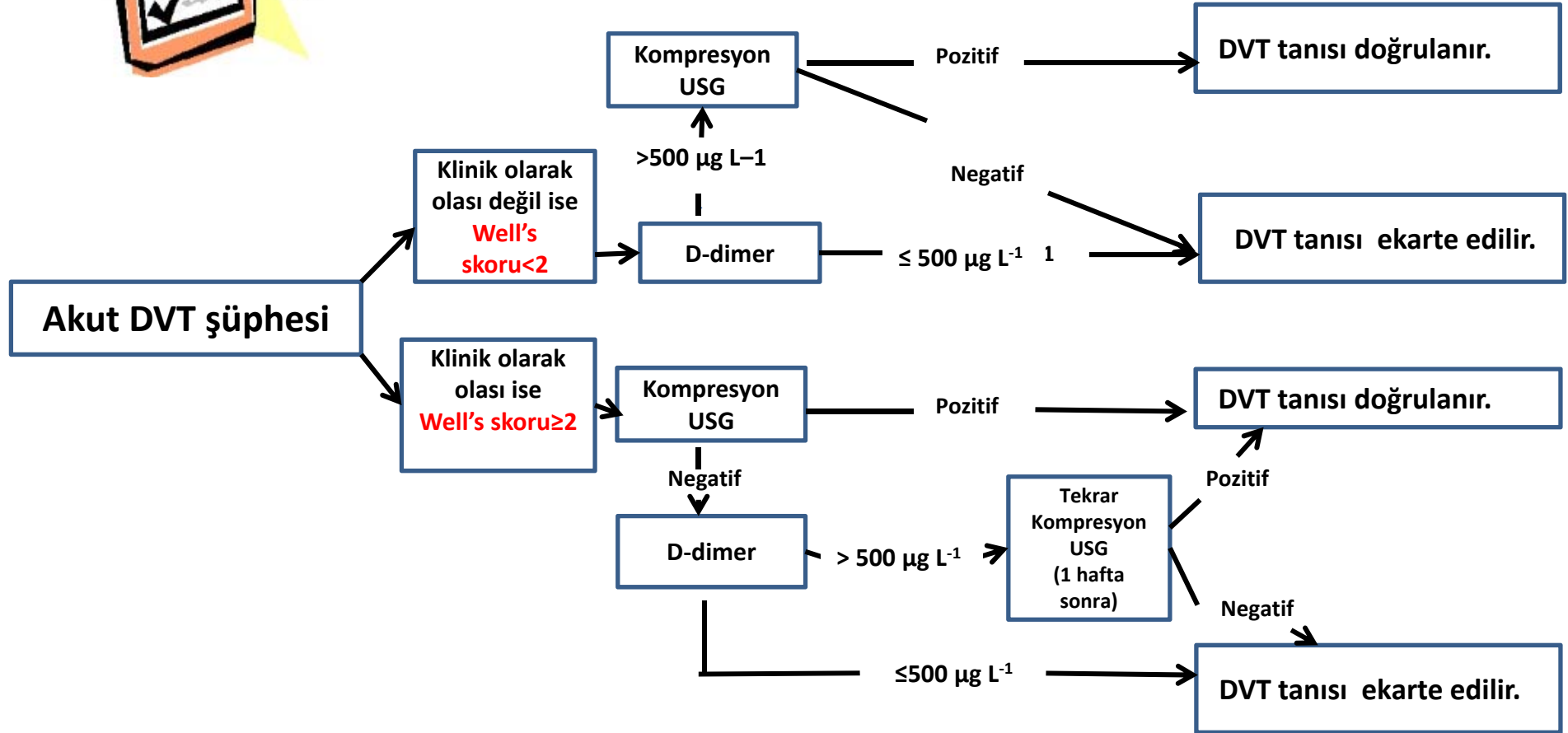


Yüksek D-Dimer düzeyleri

- Akut tromboz,
- İnfeksiyonlar,
- Maligniteler,
- Kronik renal yetersizlik,
- Hamilelik,
- Yaşlı hastalar

Hangi radyolojik tetkikler kullanılabilir??

- Kontrast venografi:
 - Geçmişte çok sık olarak kullanılırdı
 - İnvaziv bir işlem, kontrast madde kullanılır ve pahalı bir testtir.
- **Kompresyon ultrasonografi:**
 - Femoral ve popliteal venler direkt görülebilir.
 - Sensitivite %94 ve spesifite %98.
- CT veya MR venografi
 - DVT'den şüphelenilen hastalarda,
 - Morbid obez hastalarda,
 - İnf. Vena Cava ve iliak ven trombozlarından şüphelenildiği zaman kullanılabilir.



Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Haemost 2013; 11: 412–22. ADAPTE EDİLMİŞTİR.

Venöz tromboembolizm riskini arttıran kalıtsal ve edinsel nedenler

Edinsel Nedenler

İleri yaş
Obezite
Sigara kullanımı
Aterosklerotik hastalık
Gebelik ve postpartum dönem
Oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi
Majör genel cerrahi veya ortopedik girişim
Travma
İmmobilizasyon
Malignite
Antifosfolipid sendromu
Konjestif kalp yetersizliği
Nefrotik sendrom
Varislerin varlığı
Vaskülitler

Kalıtsal Nedenler

Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen mutasyonu
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Antitrombin eksikliği

Risk değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır?



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

*James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; Frederick A. Spencer, MD;
Michael Mayr, MD; Amir K. Jaffer, MD, FHM; Mark H. Eckman, MD;
Andrew S. Dunn, MD; and Regina Kunz, MD, MSc (Epi)*



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

*Michael K. Gould, MD, FCCP; David A. Garcia, MD; Sherry M. Wren, MD;
Paul J. Karanicolas, MD, PhD; Juan I. Arcelus, MD, PhD; John A. Heit, MD;
and Charles M. Samama, MD, PhD, FCCP*

ULUSAL VENÖZ TROMBOEMBOLİZM
PROFİLAKSİ VE TEDAVİ KILAVUZU

2010



Genel cerrahi* hastalarında değiştirilmiş Caprini VTE risk değerlendirmesi

Risk Puanlanması

1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Yaş 41-60 arası	Yaş 61-74 arası	Yaş ≥75	İnme (<1 ay)
Minör cerrahi	Artroskopik cerrahi	VTE öyküsü	Elektif artroplastisi
VKI >25 kg/m ²	Majör açık cerrahi (>45 dak)	Ailede VTE öyküsü	Kalça, pelvis veya bacak kırığı
Bacak şişmesi	Laparoskopik cerrahi	Faktör V Leiden	Akut spinal kord hasarı

	Cerrahi risk sınıfı	Puan	VTE riski (%)
Varriköz	Çok Düşük	0	<0,5
Gebelik			
Açıklanamaz düşük ö			
Oral koruyucu tedavisi			
Sepsis (<1 ay)	Düşük	1-2	%5
Pnömoni	Orta	3-4	%5-10
Anormal	Yüksek	≥5	>%10
Akut miyokard enfeksiyonu			
Konjestif kalp yetmezliği (<1 ay)			
İnflamatuvar barsak hastalığı (<1 ay)			
İstirahate ihtiyacı olan dahili hasta			

Dahili hasta grubunda risk değerlendirmesi

- PADUA Tahmin Skorlaması ile yapılabilir.

Risk Faktörü	Puanı
«Padua tahmin skoru» değerlendirilmesi	
Skor \geq 4 ise VTE açısından yüksek riskli	
Skor $<$ 4 ise VTE açısından düşük riskli	
Akut miyokard infarkts veya iskemik inme	1
Akut infeksiyon ve/veya romatolojik hastalıklar	1
Obezite (BMI $>$ 30)	1
Hormonal tedavi	1

Venous Thromboembolic Risk Assessment (ACCP 9th edition)

Patient name: Age: Sex: Weight (Kg): () Height (m): () BMI: () Hospital No.:

1-Medical patients (choose all that apply)

Active cancer ¹	3
Reduced mobility ²	3
Previous VTE (with the exclusion of superficial vein thrombosis)	3
Already known thrombophilic condition ³	3
Recent (\leq 1 month) trauma and/or surgery	2
Elderly age (\geq 70 y)	1
Heart and/or respiratory failure	1
Acute myocardial infarction or ischemic stroke	1
Acute infection and/or rheumatologic disorder	1
Obesity (BMI \geq 30)	1
Ongoing hormonal treatment	1
Total score =	<input type="text"/>

Reasons for not administering pharmacologic prophylaxis:

.....

.....

.....

¹Patients with local or distant metastases and/or in whom chemotherapy or radiotherapy had been performed in the previous 6 months.

²Anticipated bed rest with bathroom privileges (either because of patient's limitations or on physician's order) for at least 3 days.

³Carriage of defects of antithrombin, protein C or S, factor V Leiden, G20210A prothrombin mutation, antiphospholipid syndrome

Total score <4	No prophylaxis is needed
Total score \geq4	Low dose unfractionated heparin (bid or tid), low molecular weight heparin, or fondaparinux
Risk of bleeding	Use mechanical prophylaxis, elastic stocking (ES), intermittent pneumatic compression (IPC)

2-Surgical patients (Non-orthopedic)(choose all that apply)

1 point	1 point	3 points	5 points
Age 41-60 years	Serious lung disease, including pneumonia (<1 month)	Age \geq 75 years	Stroke (< 1 month)
Minor surgery	Varicose Vein	History of VTE	Elective arthroplasty
BMI $>$ 25 kg/m ³	2 points	Family history of VTE	Hip, pelvis, or leg fracture
Swollen legs	Age 61-74 years	Factor V Leiden	Acute spinal cord injury (< 1 month)
Pregnancy or postpartum	Arthroscopic surgery	Anticardiolipin antibodies	
History of unexplained or recurrent spontaneous abortion	Major open surgery ($>$ 45 minutes)	Elevated serum homocysteine	
Oral contraceptives or hormone replacement	Laparoscopic surgery ($>$ 45 minutes)	Heparin-induced thrombocytopenia	
Sepsis (<1 month)	Confined to bed ($>$ 72 hours)	Lupus anticoagulant	
Abnormal pulmonary function	Immobilizing plaster cast	Prothrombin 20210 A	
Acute myocardial infarction	Central venous access	Other congenital or acquired thrombophilia	
Congestive heart failure (<1 month)	Malignancy		
History of inflammatory bowel disease			
Medical patient at bed rest			
Total score =	<input type="text"/>		

Score	Risk group	High risk of bleeding , use mechanical prophylaxis (IPCs* or ES*)
0	Very low	No need for prophylaxis, only early ambulation
1-2	Low	Mechanical prophylaxis (IPCs* ; (Grade 2C)
3-4	Moderate	Low- molecular- weight heparin (Grade 2B) or low dose unfractionated heparin bid or tid (Grade 2B) or mechanical prophylaxis (IPCs* ; Grade 2C)
\geq 5	High	Low- molecular- weight heparin (Grade 1B) or low- dose unfractionated heparin bid or tid(Grade 1B) alone or with addition of mechanical prophylaxis (IPCs* or ES* ; Grade 2C)

3-Surgical orthopedic (total hip arthroplasty, total knee arthroplasty , hip fracture surgery)
 Low molecular weight heparin (preferred), low dose unfractionated heparin, warfarin, fondaparinux, dabigatran, apixaban, rivaroxaban (not hip fracture surgery), low dose aspirin (all Grade 1 B) or IPCs* (Grade 1 C)

IPCs* = intermittent pneumatic compression devices, ES* = elastic stocking
 Guyatt GH, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, et al., 2012 Executive summary: Antithrombotic evidence-based clinical practice guidelines 9thed:American College of Chest Physicians Therapy and Prevention of Thrombosis.Chest141;7S-47S

Nasıl Bir Tedavi Uygulanmalıdır??

- Akut dönem tedavi
- Uzun dönem tedavi
- Tromboprofilaksi

Akut dönem tedavi ACCP önerisi

- Tekrarlayan VTE % 3–4% &
Major kanama ~%1

- Vitamin K antagonistleri (varfarin) (erken dönemde)

En az 3ay
süreyle

Günümüzde böyle bir ilaç yoktur.

KLASİK ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR: BAŞLICA SORUNLAR

1. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin sık ciltaltı enjeksiyonla verilmesi
2. Oral vitamin K antagonistlerinin antikoagülan etkilerinin tahmin edilememesi ve etkileşimler
3. Kanama riski
4. Bazı durumlarda ideal antikoagülasyon süresinin belli olmaması

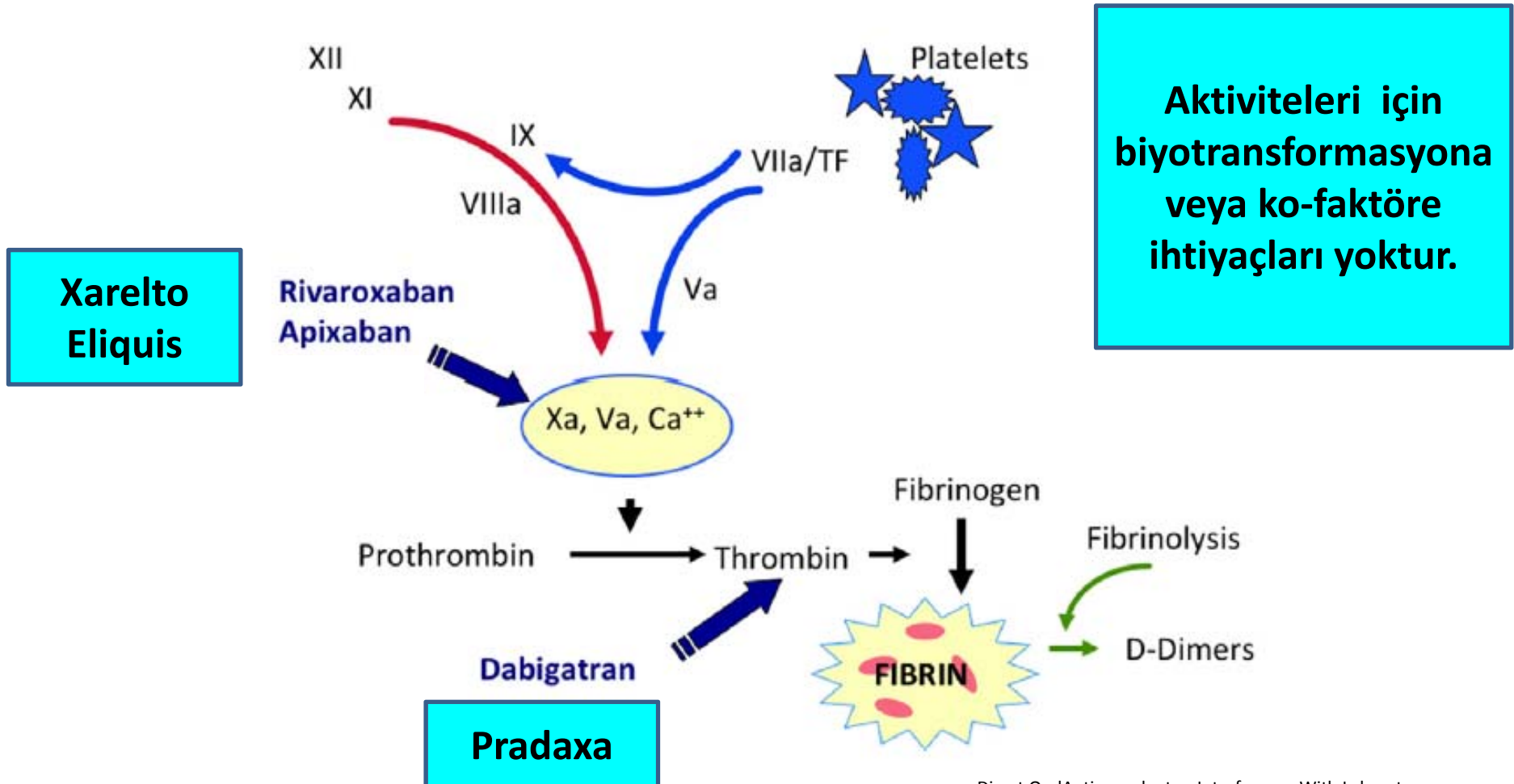
İDEAL ANTİKOAGÜLAN İLAÇ

1. Hızlı etkili
2. Potent
3. Güvenli (terapötik indeksi geniş ve ciddi hemostaz dışı yan etkisi olmayan)
4. Kolay uygulanabilir
5. Besin-ilaç etkileşimsiz
6. Tahmin edilebilir doz-yanıt ilişkisi nedeniyle lab izlemi gerektirmeyen
7. Olası bir kanama sorununda antidotu olan
8. Uygun maliyetli

Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)

Vitamin K antagonisti olmayan antikoagülanlar

Direkt Oral Antikoagülanlar (DOAK)



	Dabigatran Pradaxa	Apixaban Eliquis	Rivaroxaban Xarelto
Hedef	Trombin inhibisyonu	FXa inhibisyon	FXa inhibisyon
Antidot	Idarucizumab	Andexanet (rekombinant Faktor Xa protein)	Andexanet (rekombinant Faktor Xa protein)
Yarılanma ömrü/saat	12-14	8- 15	7-10
Biyoyararlanım (%)	4- 10	50- 85	60-80
Eliminasyon	Renal (% 80-85)	Hepatik/ renal (% 25)	Hepatik/ renal (% 35)
Laboratuar takip	Trombin zamanı	AntiFXa ölçümü	AntiFXa ölçümü
Yiyeceklerle etkileşim	Hayır	Hayır	Evet



Yeni oral antikoagülanların avantajları

- Laboratuvar monitorizasyon gerekli değildir.
- Dozları standarttır aralıklı düzenleme gerekmez.
- Kısa yarı ömür—LMWH'lere benzer şekilde.
- Preoperatif köprü tedavisine «bridging therapy» gerek yoktur.
- Cerrahi işlem öncesi doz atlanması genellikle yeterlidir. Ancak hastanın renal fonksiyonuna ve cerrahi kanama riskine göre karar verilmelidir
 - Dabigatran ~24 saat önce kesilmesi yeterli olabilir.
 - Yüksek kanama riski olan işlemlerden 2-4 gün önce kesilmeli
 - Kreatinin klirensi 30-50ml/dak ise en az 2 gün önce kesilmeli.
 - Düşük kanama riski olan cerrahi işlemden 24 saat sonra,
 - Yüksek kanama riski olan cerrahi işlemden 2-3 gün sonra kanama yoksa tedaviye başlanabilir.
- İlaç-yiyecek veya ilaç-ilaç etkileşim riski varfarine göre daha azdır.



Yeni oral antikoagülanların dezavantajları/dikkat edilmesi gereken durumlar

- Spesifik bir antidotları yoktur (Şimdilik).
 - Taze donmuş plazma verilmesinin bir faydası yoktur. Çünkü bir faktör eksikliğine yol açmazlar.
 - Idarucizumab ve Andexanet (rekombinant Faktor Xa protein) yakında...
- Standardize edilmiş bir takip yöntemi yoktur.
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluklarında dikkatli kullanılmalıdırlar.
- **Dabigatran ve Rivaroksaban** kreatinin klirensi <15ml/dak ise kontrendikedir.
 - GFR <30 (50) ml/dk ise **Dabigatran ve rivaroksaban (ve Edoksaban)** için doz ayarı gerekir.
- Özel durumlarda (obezite, yaşlılık, renal yetersizlik) doz ayarlaması ve yönetim algoritması yok,
- Yüksek maliyet söz konusudur.

Yeni Oral antikoagülanların FDA onay durumları

| TARGETED ORAL ANTICOAGULANTS: SKATING ON THIN ICE WITH BLOOD THINNERS |



The target-specific oral anticoagulants: practical considerations

David A. Garcia¹

¹University of Washington, Seattle, WA

ilaç	VTE Profilaksisi (Diz protezi)	Akut VTE tedavisi	Sekonder VTE profilaksisi	Atrial fibrilasyonda inme önleme tedavisi olarak
Dabigatran	Yok	+	+	+
Rivaroksaban	+	+	+	+
Apiksaban	+	+	+	+

Direkt Oral antikoagülanlarda kanama riski

Direct Oral Anticoagulants and Bleeding Risk (in Comparison to Vitamin K Antagonists and Heparins), and the Treatment of Bleeding

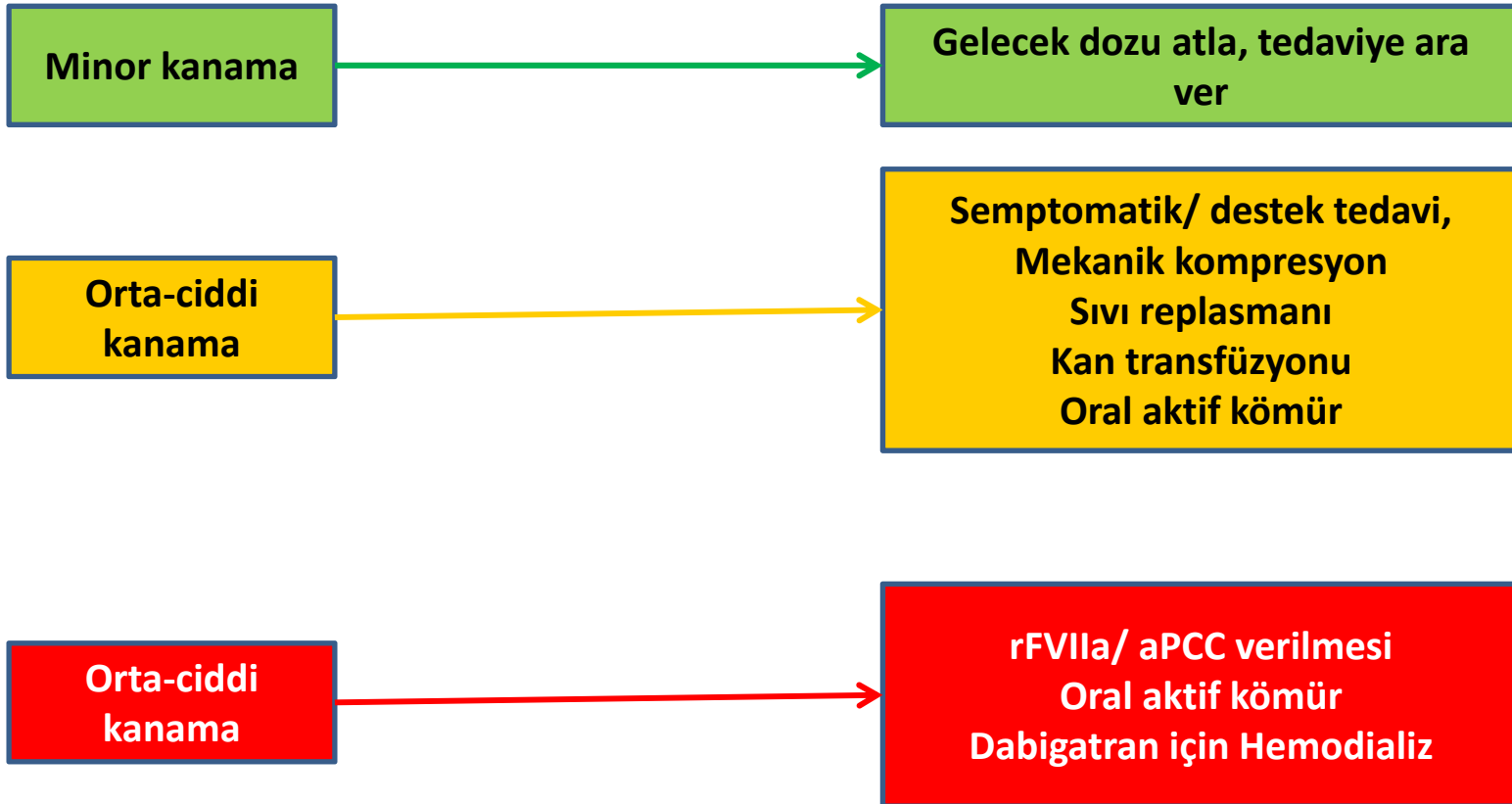
Gualtiero Palareti

	Dabigatran (REL-Y)			Rivaroksaban (ROCKET-AF)		Apiksaban (ARISTOTLE)	
	Varfarin	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Varfarin	Rivaroksaban	Varfarin	Apiksaban
Major Kanama %	3,36	3,11	2,71	3,4	3,6	3,09	2,13
Kafa içi kanama	0,74	0,30	0,23	0,7	0,5	0,8	0,33
Gastrointestinal Kanama	1,02	1,51	1,12	2,2	3,2	0,86	0,76



DOAK kullanan hastalarda kanama

Hemodinamik durumun değerlendirilmesi
Antikoagülan etkinin değerlendirilmesi için bazal antikoagülasyon testleri
(Dabigatran için aPTT, Rivaroksaban için PT, antiXa aktivitesi)
Renal fonksiyon testleri



Yeni oral antikoagülanlara rağmen ideal antikoagülan halen yok.

KLASİK ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR: BAŞLICA SORUNLAR

1. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin sık ciltaltı injeksiyonla verilmesi
2. Oral vitamin K antagonistlerinin antikoagülan etkilerinin tahmin edilememesi ve etkileşimler
3. Kanama riski
4. Bazı durumlarda ideal antikoagülasyon süresinin belli olmaması

İDEAL ANTİKOAGÜLAN İLAÇ

1. Hızlı etkili ✓
2. Potent ✓
3. Güvenli (terapötik indeksi geniş ve ciddi hemostaz dışı yan etkisi olmayan) ✓ ?
4. Kolay uygulanabilir ✓
5. Besin-ilaç etkileşimsiz ✓ ?
6. Tahmin edilebilir doz-yanıt ilişkisi nedeniyle lab izlemi gerektirmeyen ✓
7. Olası bir kanama sorununda antidotu olan ✗ ?
8. Uygun maliyetli ✗



Ne kadar süreyle tedavi uygulamalıyım??

| NEW PARADIGMS IN ANTICOAGULATION AND THROMBOLYSIS |

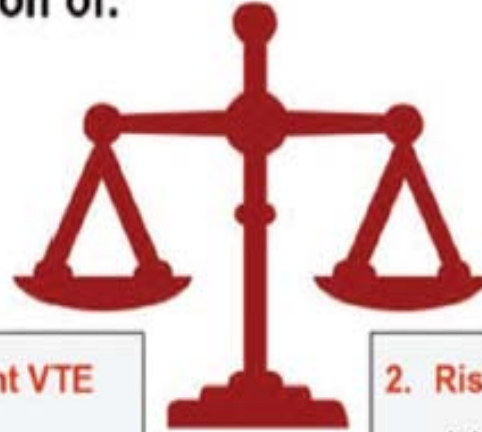


New insights into treatment of venous thromboembolism

Stephan Moll¹

¹Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

Conglomerate decision of:



1. Risk factors for recurrent VTE

(a)....., (b)....., (c)

2. Risk factors for bleeding

(a)....., (b)....., (c)

Kanama Riski nedir?

Yaş, Dengelenemeyen INR, altta yatan malignite, Kontrolsüz HT

VTE'nin yeri: Yüzeysel tromboflebit?

DVT? Distal? Proksimal?

VTE için risk faktörleri nelerdir?

3. Patient preference

"Warfarin hate factor" or

"NOAC dislike factor"

INR dalgalanmaları,

Monitorizasyondan hoşlanmamak,

beslenme kısıtlamaları, ciddi

kanamadan korkma , ilaç

maliyetinden çekinmek.



ACCP'ye göre tromboz tedavi süreleri

- *Geçici VTE risk faktörü:* → 3 AY
 - Cerrahi veya dahili geçici risk faktörleri (immobilizasyon, oral kontraseptif kullanımı gibi)
- *İdiopatik VTE:* → en az 3 AY → Devamına Klinik tabloya göre karar verilir.
 - Uzun dönem antikoagülasyon eğer risk faktörleri varsa ve hasta varfarini iyi tolere edip kanama problemi yaşamıyorsa diğer risk faktörlerine bakılarak tedavini devamına karar verilebilir.
 - Devam eden yüksek D-dimer düzeyi
 - Antifosfolipid antikolar,
 - Yüksek risk olarak kabul edilen Herediter trombofililer
 - FVLeiden Mutasyonu Protrombin Mutasyonu, Antitrombin eksikliği
 - Rezidüel trombozun varlığı
 - Tekrarlayan tromboz atağı ise



New insights into treatment of venous thromboembolism

Stephan Moll¹

¹Division of Hematology–Oncology, Department of Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC

