



# VTE IN PREGNANCY....

Reducing Maternal Mortality  
from Venous Thromboembolism

**Dr.Hossein Tahmasbian**  
**(INTERNIST**

# 1. INTRODUCTION



# Venous Thromboembolism (VTE)

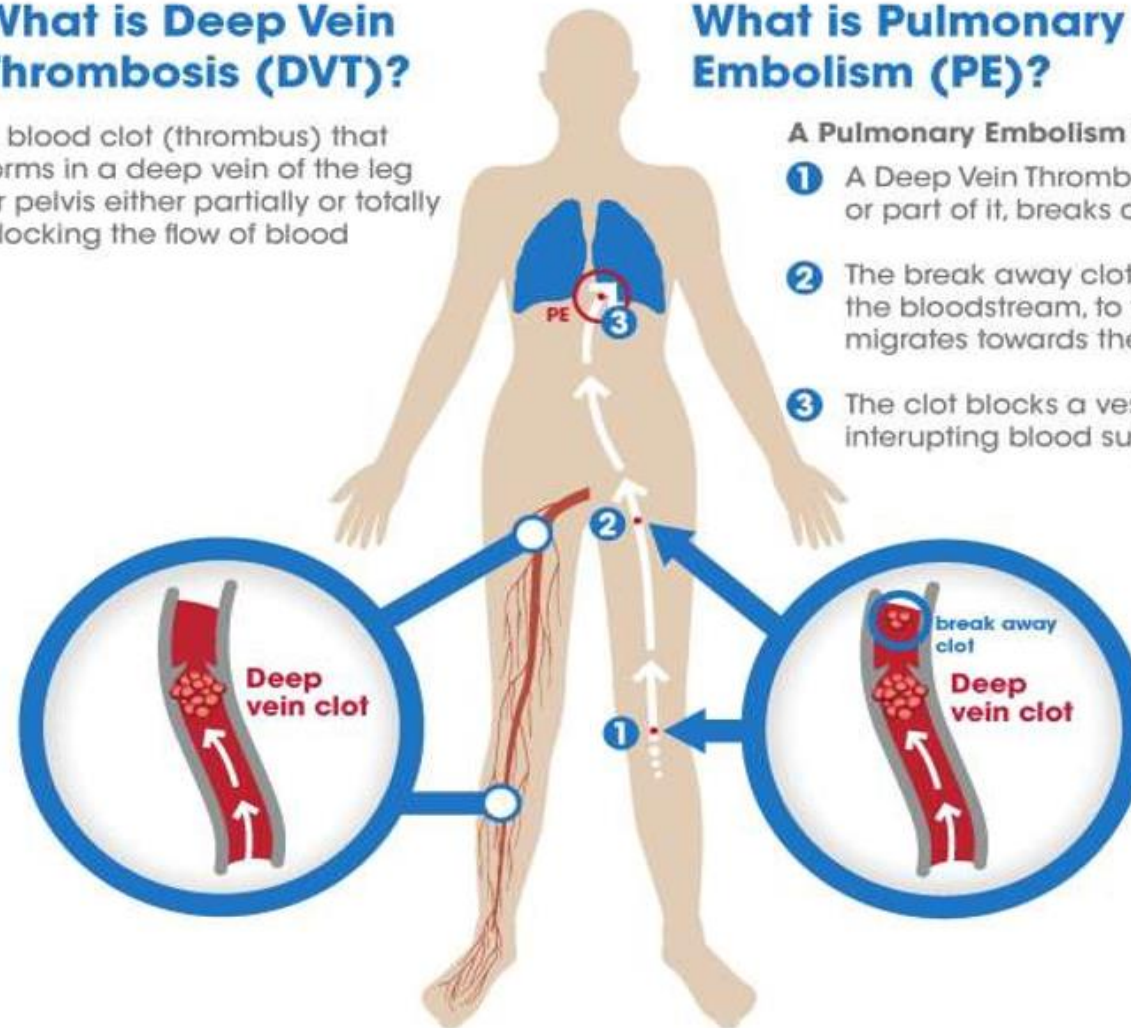
## What is Deep Vein Thrombosis (DVT)?

A blood clot (thrombus) that forms in a deep vein of the leg or pelvis either partially or totally blocking the flow of blood

## What is Pulmonary Embolism (PE)?

A Pulmonary Embolism is caused when:

- 1 A Deep Vein Thrombosis (blood clot), or part of it, breaks off from the vein
- 2 The break away clot travels through the bloodstream, to the heart and migrates towards the lung
- 3 The clot blocks a vessel in the lung, interrupting blood supply

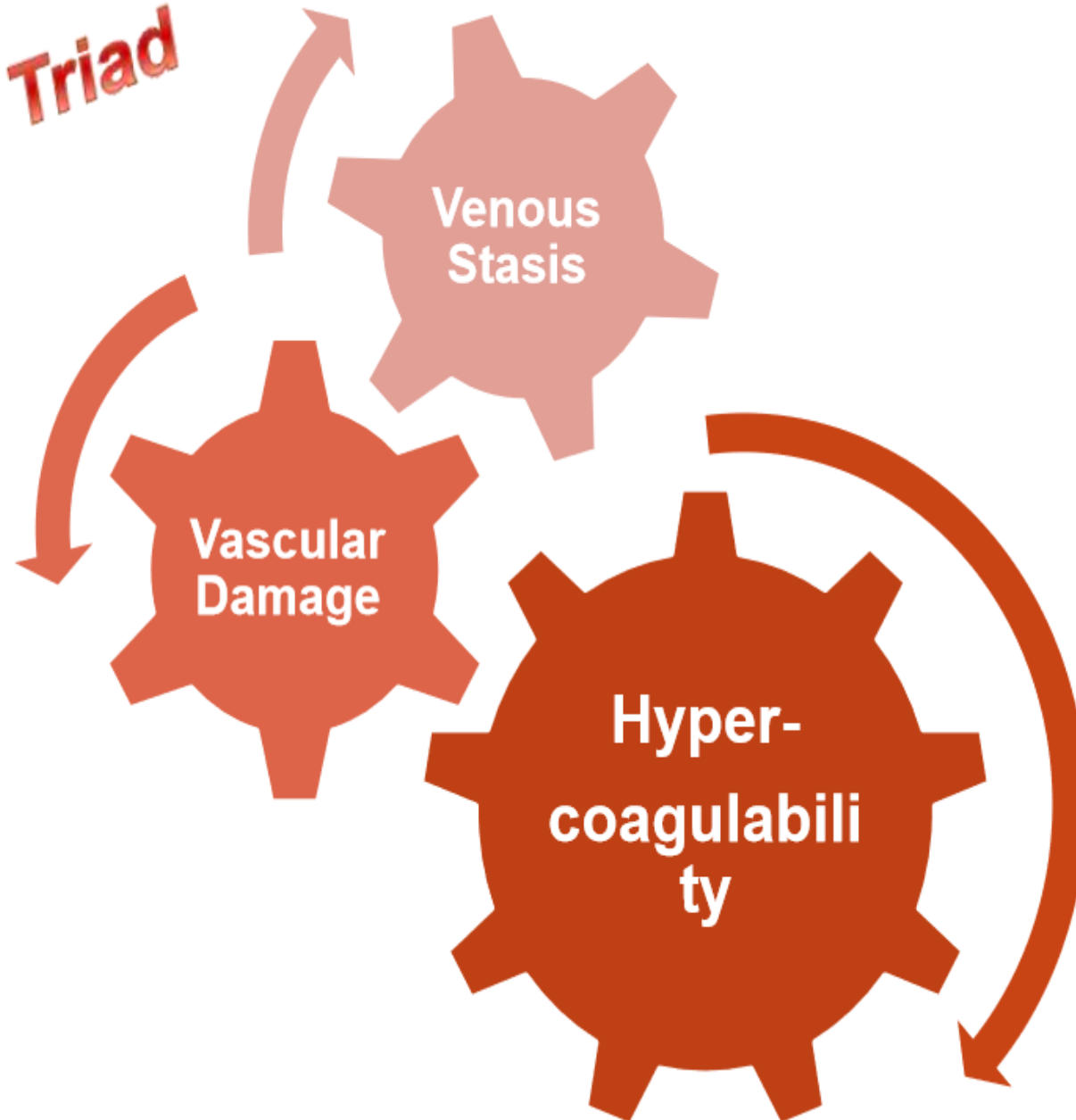




# Introduction

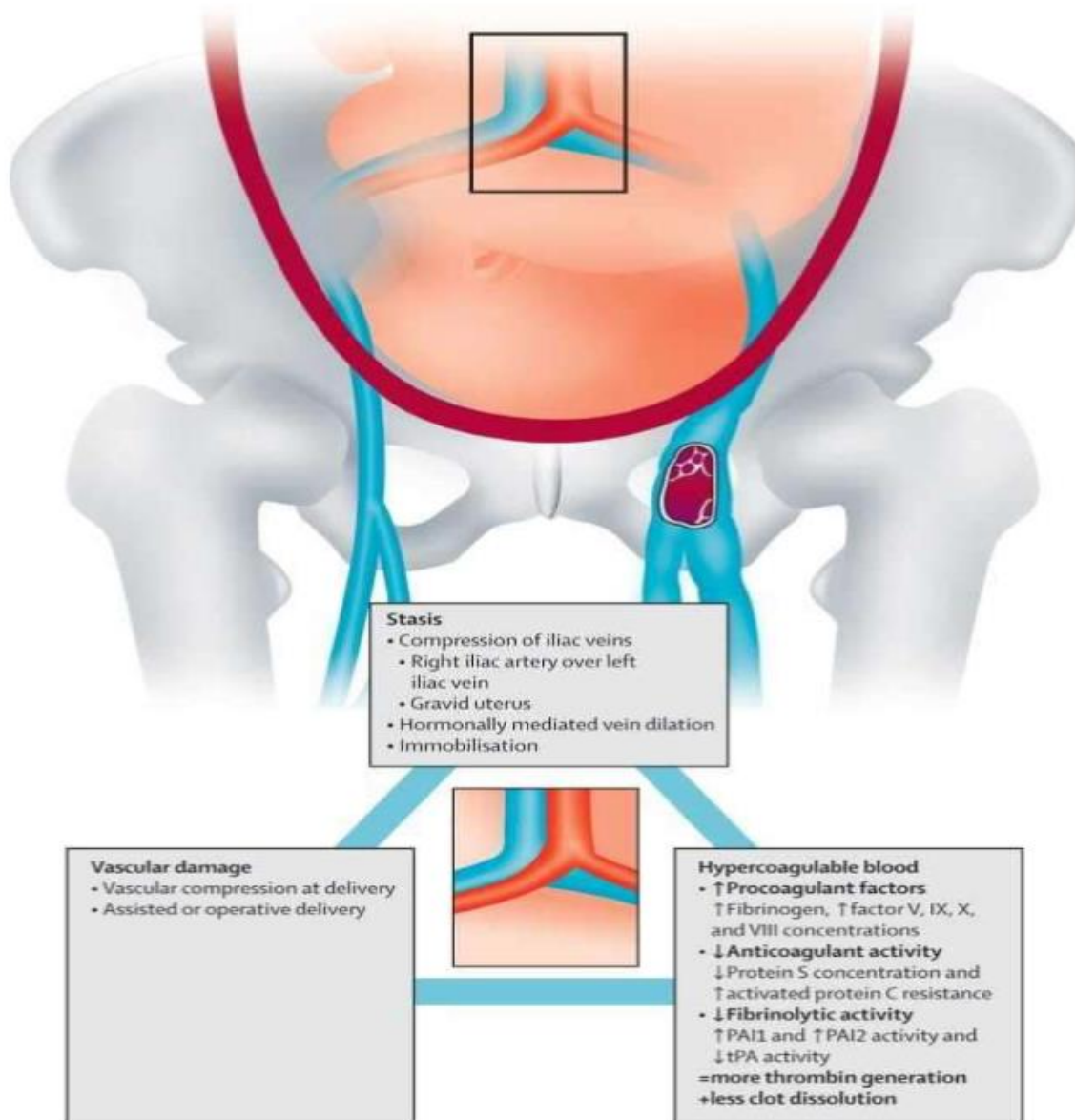
One of the many early physiological adaptations of pregnancy involves changes in the coagulation system, which promote coagulation and impair fibrinolysis. The physiological goal is to prepare for the haemostatic challenge of delivery. A 'side effect' of this change is an increased risk of thrombosis. All pregnant women are therefore at risk of thrombosis, compared with non-pregnant women. This risk is manifest from early in the first trimester until 4–6 weeks post partum.

## Virchow's Triad





# Why pregnancy has a greater risk?



# PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE COAGULATION SYSTEM DURING PREGNANCY

**Table 1. Changes in coagulation factors during pregnancy**

Coagulation variable	Change
Factors: VII, VIII, X, von Willebrand	Progressive increase throughout pregnancy
Fibrinogen	Increase, reaching a two-fold increase over non-pregnant level at term
Antithrombin and protein C	No change
Protein S activity	Reduced
Plasminogen and antiplasmin	Two-fold increase over non-pregnant
	<b>Levels</b>
Plasminogen activator inhibitor types 1 and 2	Increased
Plasminogen activator	Reduced
Venous flow velocity	Reduced reaching a nadir at 30 weeks gestation, and takes up to 6 weeks after delivery to return to non-pregnant values

These changes, which may not completely return to baseline until more than 8 weeks post partum, begin at conception.



## **RISK FACTORS FOR VTE IN PREGNANCY**

In some women the risks are increased further because they have one or more additional risk factors.

So pregnant women should have a risk assessment for VTE to include the risk factor as listed.

This risk is not static and should be reconsidered in any case.

A careful hx should be taken from the woman of any prior or family hx of thromboembolic events.



# Risk Factors for VTE in Pregnancy <sup>(4)</sup>

Timeframe	Risk Factors
<b>Pre-existing</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Previous venous thromboembolism</li><li>Thrombophilia</li><li>Medical comorbidities (e.g. heart or lung disease, SLE, cancer, inflammatory conditions , nephrotic syndrome , sickle cell disease,</li><li>Age &gt; 35 years</li><li>Obesity (BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>Parity ≥ 3</li><li>Smoking</li><li>Gross varicose veins</li><li>Paraplegia</li></ul>
<b>Obstetric</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Multiple pregnancy, assisted reproductive therapy</li><li>Pre-eclampsia</li><li>Caesarean section</li><li>Prolonged labour, mid-cavity rotational operative delivery</li><li>PPH (&gt; 1 litre) requiring transfusion</li></ul>
<b>Potentially Reversible</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Surgical procedure in pregnancy or puerperium</li><li>Hyperemesis, dehydration</li></ul>

### Box 1. Pre-existing risk factors

- Age > 35
- Obesity BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- Parity > 3
- Previous thromboembolism
- Thrombophilia (see below)
- Gross varicose veins
- Paraplegia
- Sickle cell disease
- Medical conditions, eg, inflammatory bowel disease, nephrotic syndrome

BMI = body mass index.

### Box 2. Obstetric factors

- Multiple pregnancy
- Assisted reproductive therapy
- Pre-eclampsia
- Caesarean section
- Postpartum haemorrhage more than 1 L

### Box 3. Transient risk factors

- Hyperemesis
- Ovarian hyperstimulation syndrome
- Dehydration
- Long-haul travel
- Surgical procedure
- Infection, eg, pyelonephritis
- Immobility

**Pregnancy itself is a risk factor**

# 1\* Superficial Thrombophlebitis

## ***Clinical Features:***

- ❖ Swelling and tenderness of the involved extremity.
- ❖ On physical examination, there is erythema, tenderness, warmth, and a palpable cord over the course of the involved superficial veins.



## ***Treatment:***

- ❖ Bed rest, pain medications, and local application of heat are often sufficient treatment.
- ❖ There is no need for anticoagulants, but anti-inflammatory agents may be considered. <sup>(5)</sup>





# Clinical Presentation

Type	Signs and Symptoms
<p>Pulmonary embolism</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dyspnea</li><li>• Palpitations</li><li>• Pleuritic chest pain</li><li>• Hemoptysis</li><li>• Cyanosis/hypoxia in massive PE</li><li>• Tachycardia</li><li>• Tachypnea</li><li>• Hypotension</li><li>• Collapse</li><li>• +/- symptoms or signs of DVT</li></ul>
<p>Deep vein thrombosis</p> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• DVT in pregnancy usually proximal</li><li>• Unilateral leg pain/tenderness</li><li>• Swelling in an extremity</li><li>• Increase calf/thigh circumference</li><li>• Increased temperature</li><li>• Prominent superficial veins</li><li>• Pitting edema</li></ul>



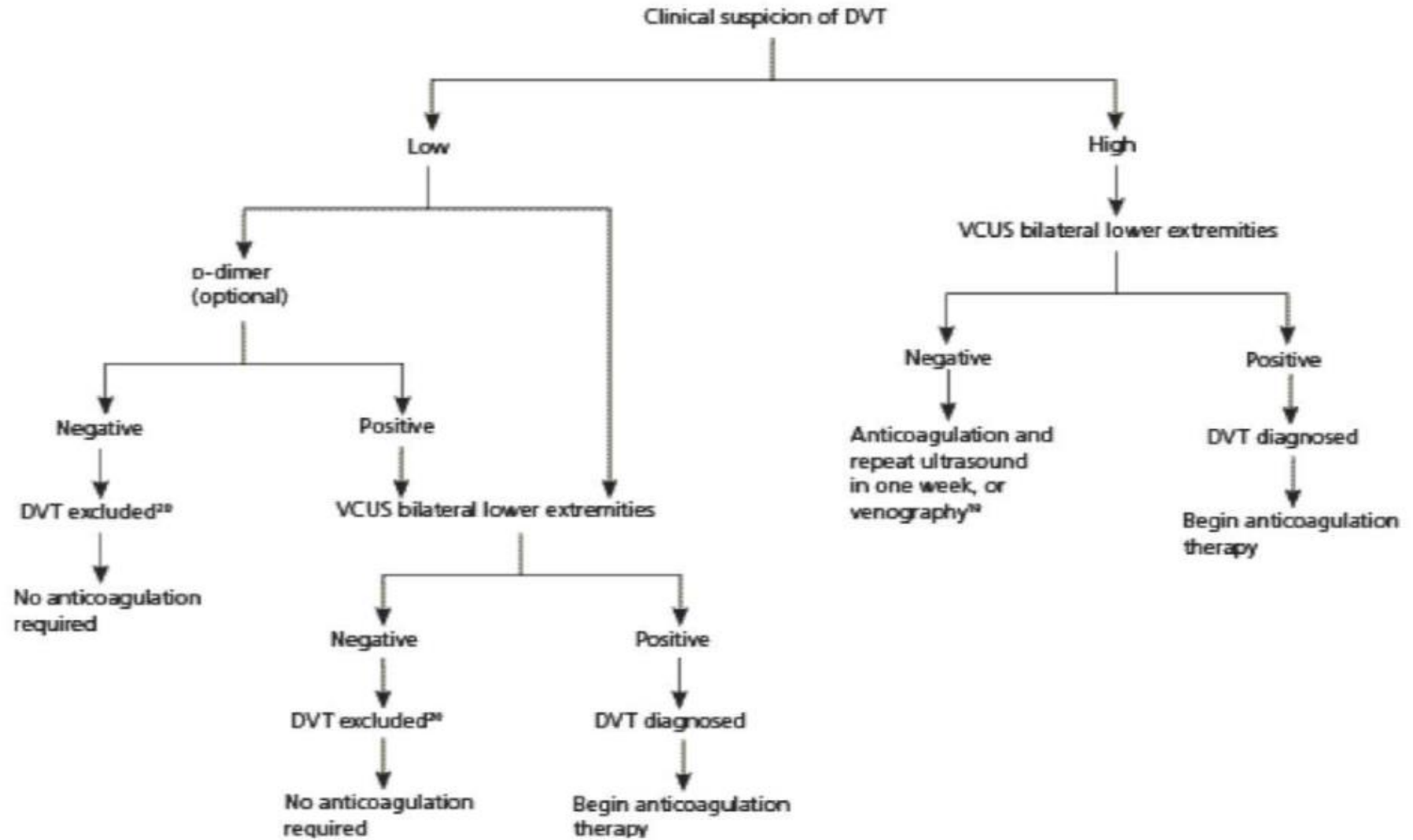




# Differential Diagnosis

- **DVT:** swelling and lower leg discomfort are not unusual in a normal pregnancy. Other possibilities include muscle strain, a ruptured Baker's cyst, cellulitis, superficial thrombophlebitis, ruptured plantaris tendon and trauma.
- **PE:** potentially extensive but specifically rule out chest infection and an intra-abdominal bleed (look for abdominal signs, shoulder tip pain from diaphragmatic irritation and a low JVP).

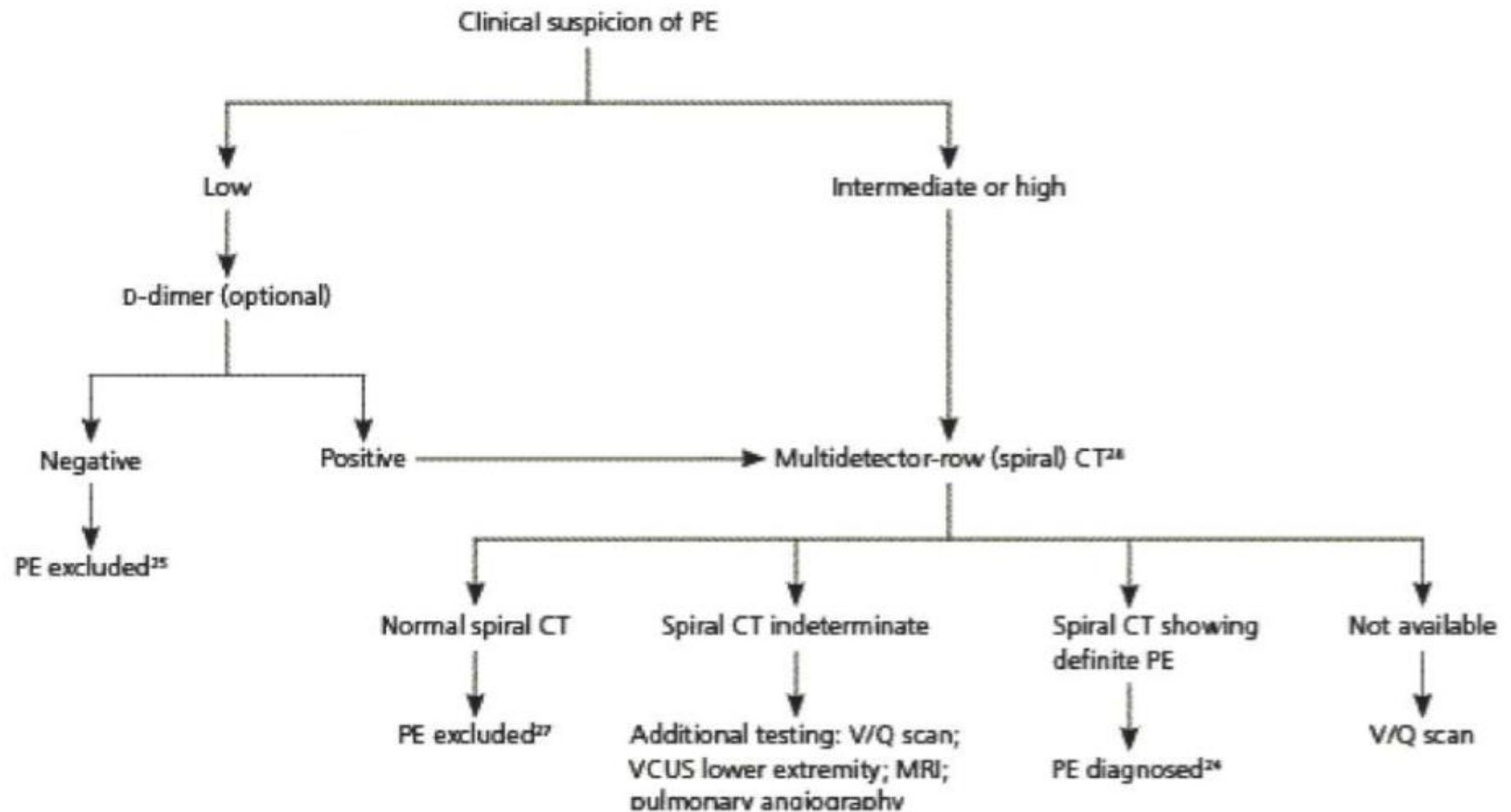
## Diagnosis and Treatment of DVT in Pregnancy



**Figure 1.**

Algorithm for diagnosis and treatment of DVT in pregnancy. (DVT = deep venous thrombosis; VCUS = venous compression ultrasonography.)

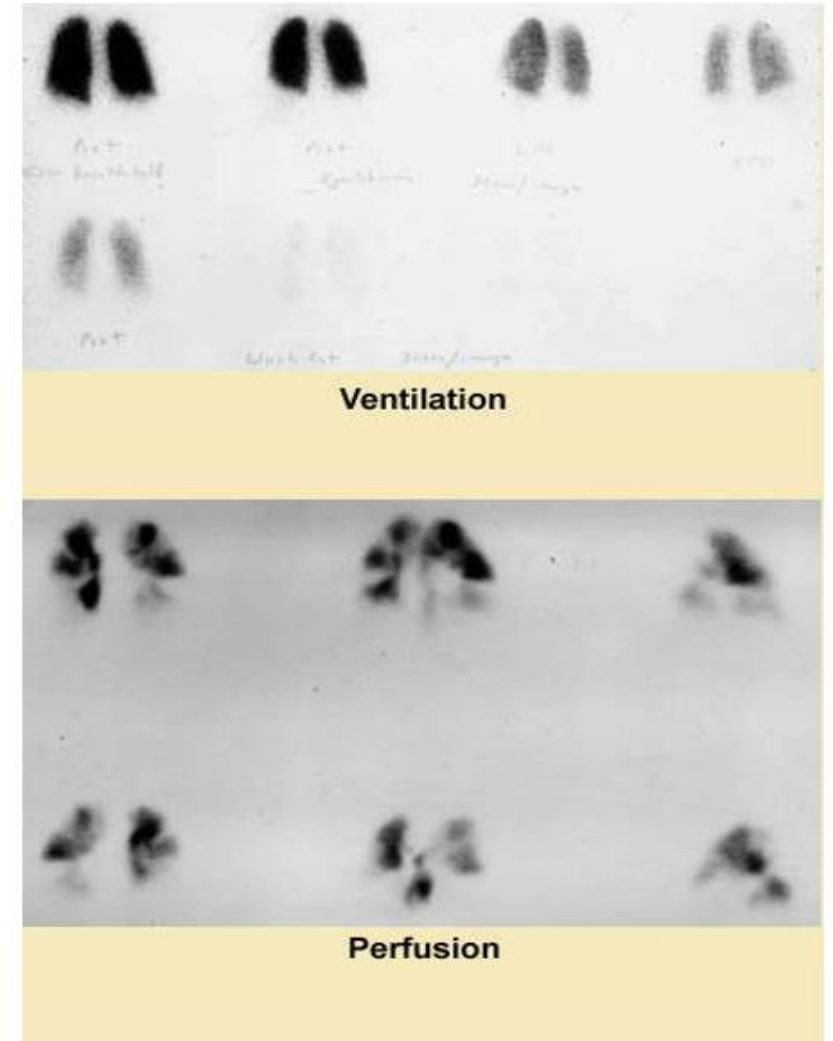
## Diagnosis of PE in Pregnancy



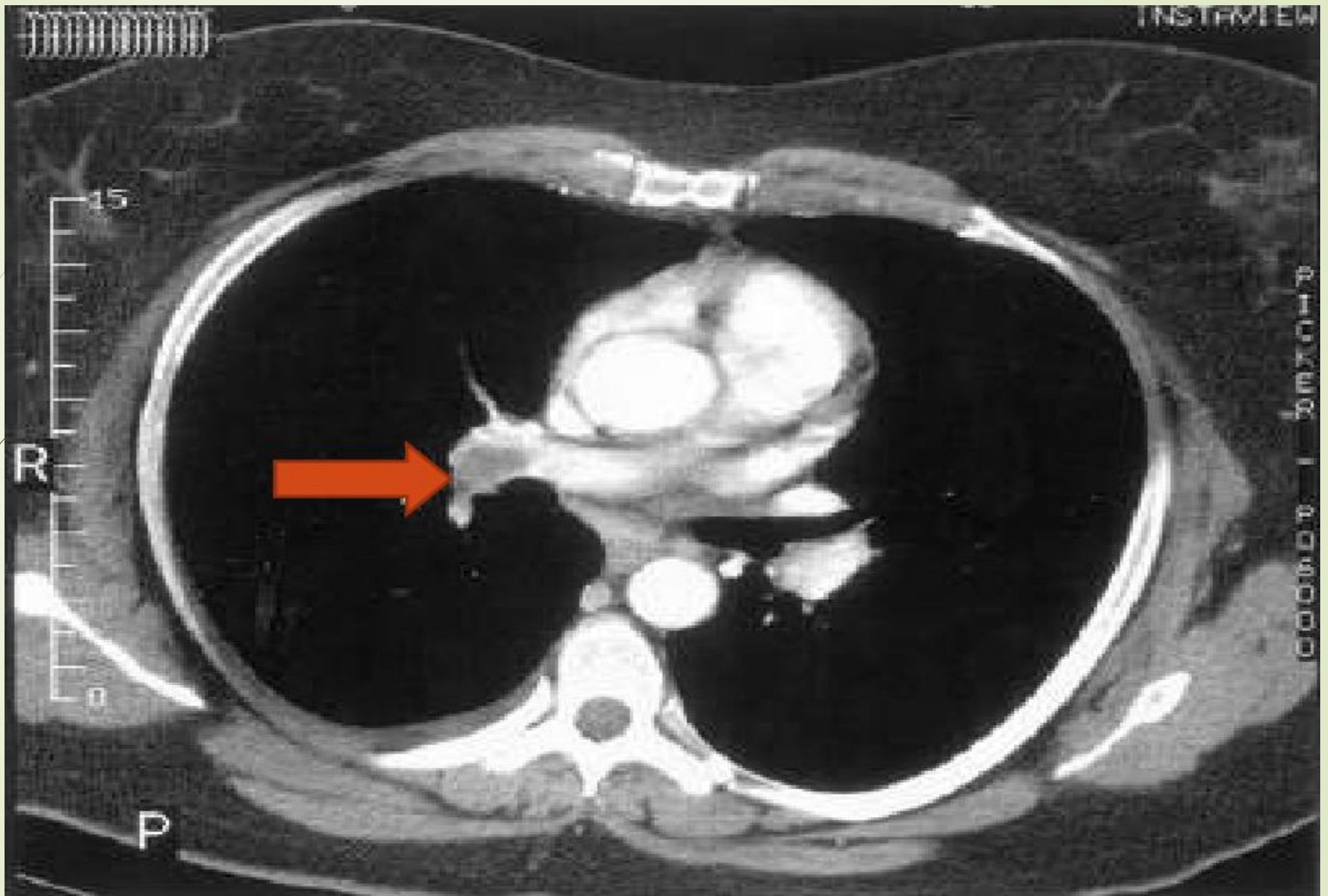
**Figure 2.**

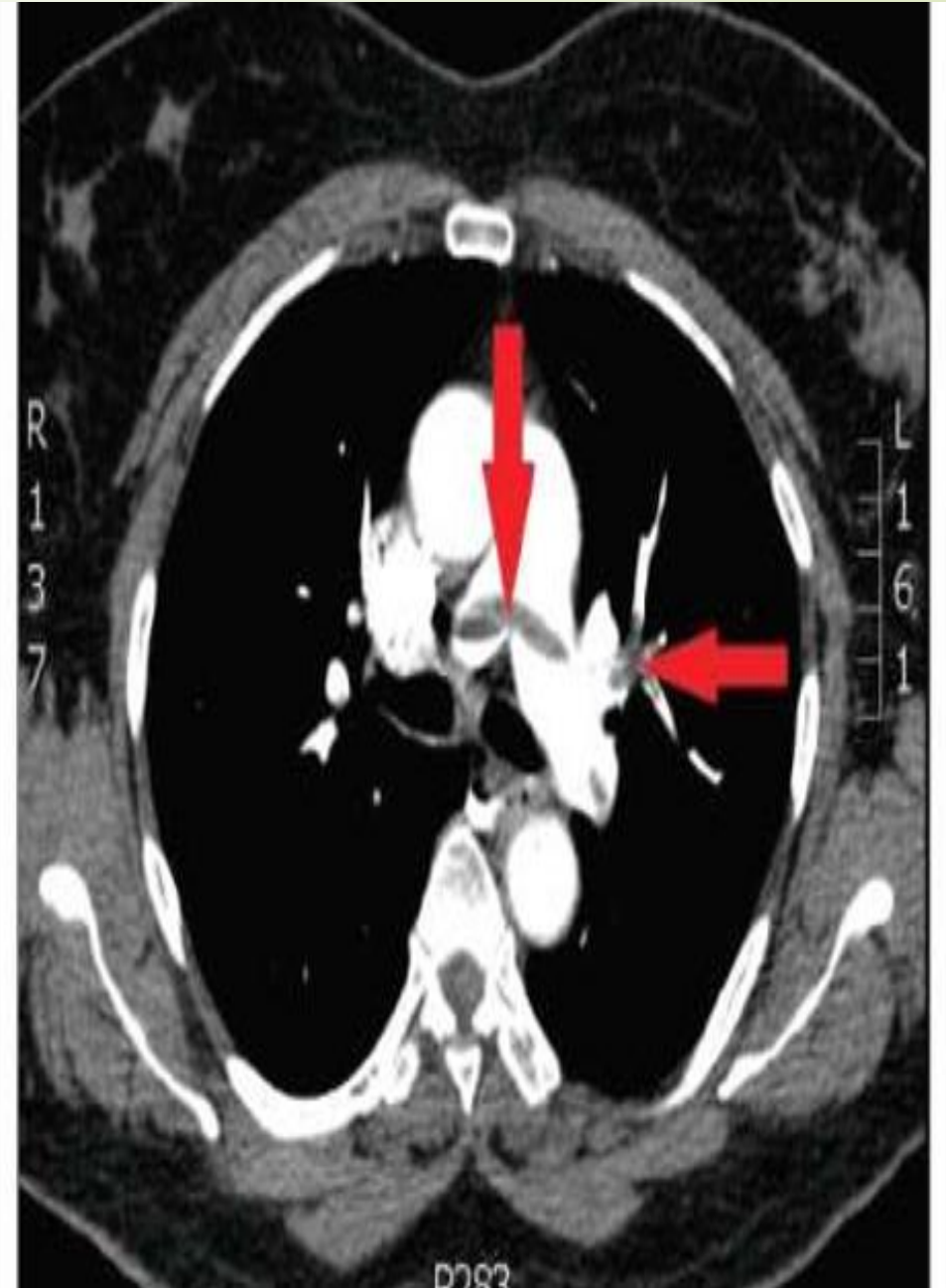
Algorithm for the diagnosis of PE in pregnancy. (CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; PE = pulmonary embolism; VCUS = venous compression ultrasonography; V/Q = ventilation-perfusion.)





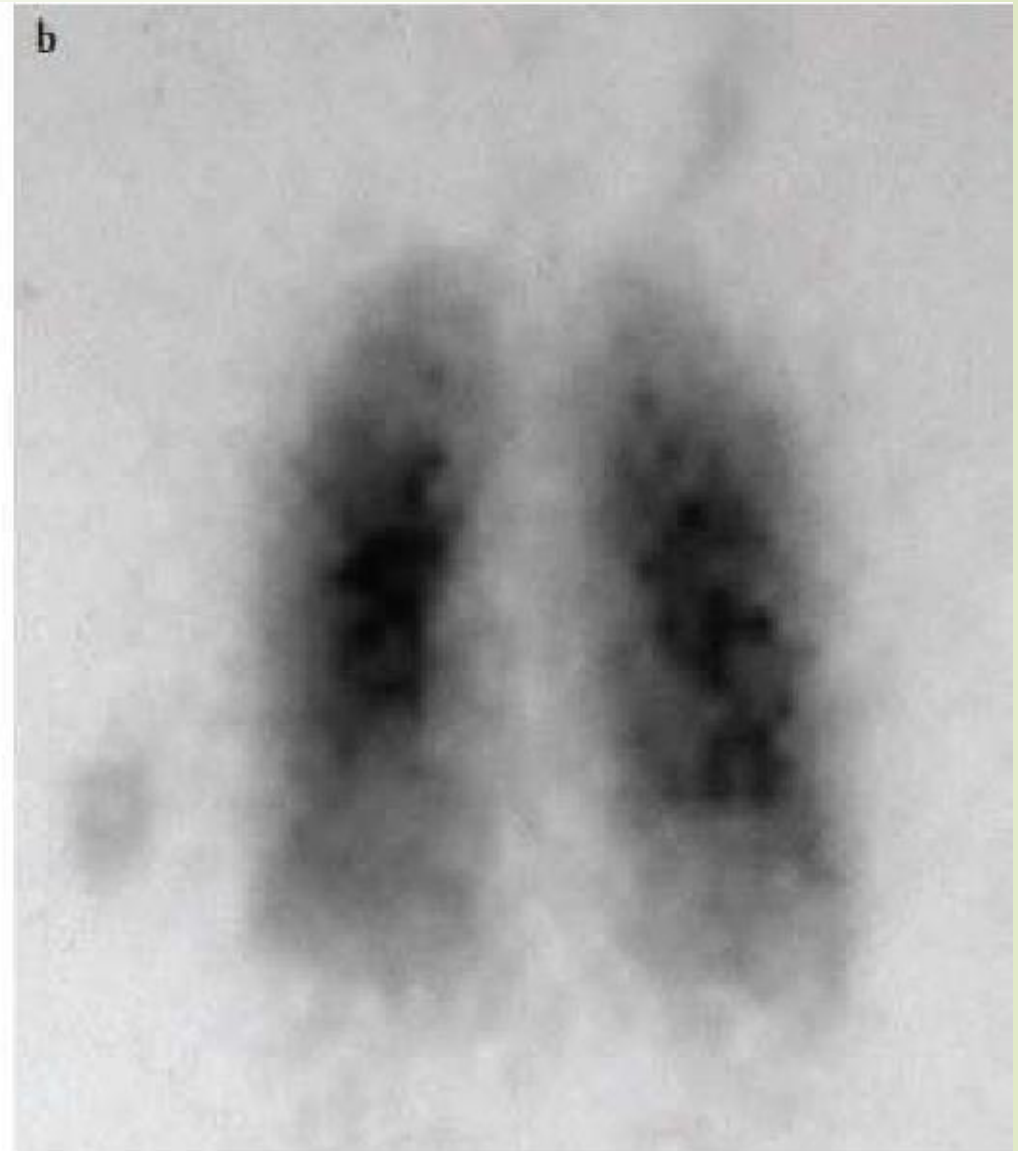








Perfusion



Ventilation



# Management

## Massive life threatening PE

- Management by an experienced multidisciplinary team involving senior obstetrician, physicians and radiologist for collapsed, shock patient.
- An urgent portable echocardiogram should be arranged within one hour presentation.
- Immediate thrombolysis should be considered when massive PE is confirmed or extensive circumstance occur.
- IV unfractionated heparin.





# General points

- In a woman with a past history of VTE or with a known inherited thrombophilia, it is best to refer her prior to a planned pregnancy for optimum prophylaxis throughout the pregnancy.
- Medical anticoagulation is the treatment of choice for acute VTE. Subsequently, surgical interventions may be considered
- Anticoagulation is by far the most common treatment option. Heparin is the most frequently used drug, being non-toxic to the fetus (it does not cross the placental barrier). However, its main disadvantages are that it has to be parentally administered and, in the long-term, may give rise to heparin-induced osteoporosis and thrombocytopenia. In some patients, it can also provoke a painful, localized allergic reaction on administration.
- Warfarin is the other treatment option in the postnatal patient but it must be avoided antenatally, as it is teratogenic and can also cause placental abruption and fetal/neonatal hemorrhage.
- In clinically suspected DVT or PE, treatment with unfractionated heparin or LMWH should be given until the diagnosis is excluded.





# Initiating treatment

There are several different types of heparin to choose from:

- LMWH: this is the drug of choice. It has been shown to be more effective than unfractionated heparin with lower mortality and fewer hemorrhagic complications in the initial treatment of DVT in non-pregnant subjects.
- Intravenous unfractionated heparin: this is an extensively used drug in the acute management of VTE, particularly massive PE with cardiovascular compromise
- Subcutaneous unfractionated heparin: this has been shown to be as effective as the intravenous form.
- Additionally, the leg should be elevated and a graduated elastic compression stocking applied to reduce edema. Mobilization with graduated elastic compression stockings should be encouraged.

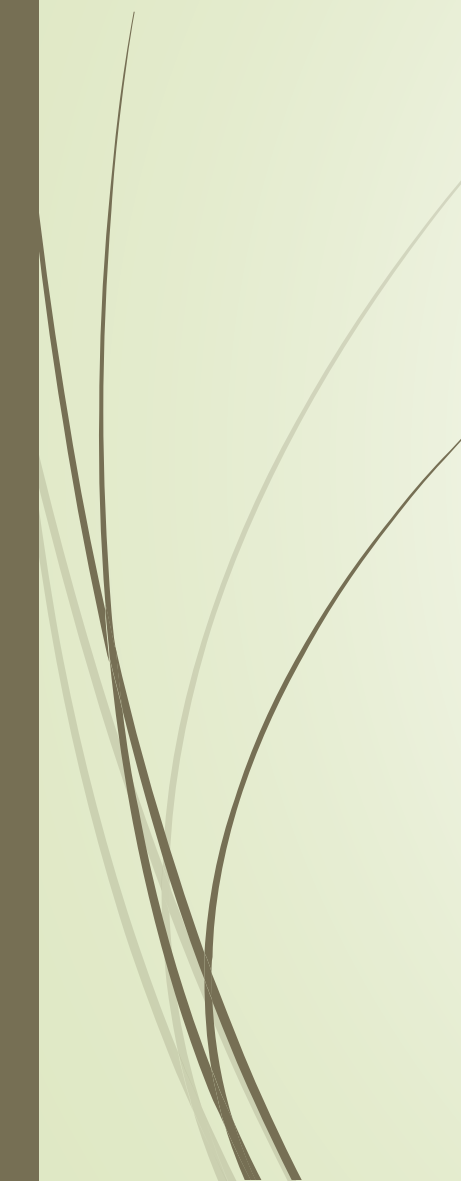


# Treatment: Drug of choice

- The treatment of choice for VTE in pregnancy is low molecular weight heparin (LMWH)
  - LMWH is superior to UFH in terms of efficacy.
  - UFH is associated with more side effects.
- The following LMWH is recommended in pregnancy:
  1. Enoxaparin
  2. Tinzaparin
  3. Dalteparin



# LMWH

- Routine monitoring of platelet counts is not indicated.
  - Anti-Xa level monitoring is not indicated unless when the weight is less than 50kg or more than 90kg.
  - The target level is 0.5-1.2
  - Sampling should be done 4 hours post dose.
- 



# Anticoagulation: LMWH

- **Enoxaparin:** 1 mg/kg subcutaneously every 12 hours
- **Tinzaparin:** 175 IU/kg subcutaneously OD
- **Dalteparin:** 150-200 IU/kg subcutaneously OD (max dose 18,000 IU daily)
- For DVT, repeat doppler studies after 5 - 7 days of anticoagulation to check if clot has resolved!

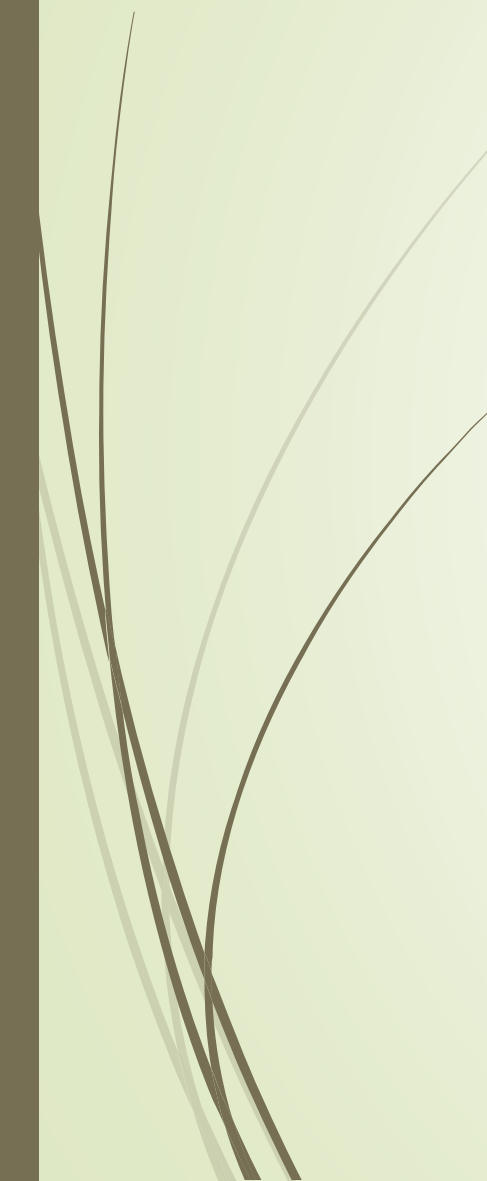
# Anticoagulation: UFH

- Subcutaneous: 10,000 IU twice daily
- IV Infusion:
  - ✓ 5000 IU stat bolus followed by 1000 IU/hour by continuous IV infusion.
  - ✓ Bolus dose of 80 IU/kg IV stat followed by 18 IU/kg/hour by continuous IV infusion
- The dosage adjusted to maintain the aPTT at 1.5 to 2.5
- Platelet counts to be monitored daily during IV treatment & weekly for 4 weeks then monthly during SC treatment.
- Heparin-induced thrombocytopenia is rare





# Duration of treatment

- Depends on the cause
  - Outside pregnancy a total of 3 - 6 months treatment is recommended.
  - In pregnancy therapeutic doses is to be continued through pregnancy till 6 weeks postpartum.
  - Within the 6 weeks postpartum, therapy should be extended to complete a minimum total treatment duration of 3 months.
- 



## LMWH — regional anaesthesia & labour

- Wait at least 12 hours after a prophylactic dose before block
- Wait at least 24 hours after a therapeutic dose before block
- Wait at least 10 hours after dose before removing catheter
- After catheter removal wait 2 - 4 hours before next dose
- To stop injections 24 hours before a planned delivery (induction or caesarean)
- Advised to omit injection at onset of labour



## Strategy to reduce risk of VTE in pregnancy

- *Modifying risk factors in women planning to embark on pregnancy – **PPC Clinic***
- *Improve awareness among health staff and public*
- *Guidelines*
- *Appropriate management of pregnant women based on VTE risk stratification*

# Patients with known Risk Factors

## PRE PREGNANCY

- High risk patients contemplating pregnancy e.g.:
  1. Previous history of VTE /PE
  2. Protein S and Protein C deficiencies
  3. Collagen diseases especially SLE
  4. Anti-phospholipid Antibody Syndrome
  5. Other risk factors e.g. obesity, elderly, hypertensive, ART, smoker, varicose veins, paraplegia, IV drug users
- Refer to PPC clinic:
  - ✓ Health clinics with FMS
  - ✓ O&G Specialist clinics



# VTE Risk factors

- Age above 35 years
- Weight > 80kg or pre pregnancy/ booking BMI > 30
- Parity  $\geq 3$
- Past history of thromboembolism
- Thrombophilia
- Gross varicose veins
- Immobility e.g. long haul travel, hospital stay > 3 days
- Pre-eclampsia
- Caesarean section
- IV drug user

- Prolonged labour > 12 hours or instrumental deliveries
- Medical conditions:
  - a) heart disease (especially prosthetic valves)
  - b) nephrotic syndrome
  - c) systemic inflammatory diseases.
- Massive postpartum haemorrhage
- Systemic infection
- Hyperemesis gravidarum
- Dehydration
- OHSS

# Antenatal Assessment

## VERY HIGH RISK

- Recurrent VTE associated with either anti-thrombin deficiency or anti-phospholipid syndrome
  - Require higher dose of LMWH (high prophylactic 12-hourly or 75% of treatment dose)
  - Antenatal + 6 weeks postnatal or until conversion to warfarin



## Antenatal Assessment

### HIGH RISK

- Single VTE with thrombophilia or unprovoked / estrogen-related
  - Previous recurrent VTE (>1 episode)
- Require antenatal + 6 weeks postnatal thromboprophylaxis



# Antenatal Assessment

## INTERMEDIATE RISK

- Single previous VTE with no family history or thrombophilia
- Thrombophilia but no VTE
- Has medical co-morbidities
- Intravenous drug user
- Surgical procedure
- Consider antenatal + 7 days up to 6 weeks postnatal thromboprophylaxis





# Postnatal Assessment

- All postpartum women must undergo documented assessment for VTE risk
- Encourage ambulation
- Avoid dehydration
- Advised to seek treatment early in nearest health center if feeling unwell
- LMWH is the agent of choice
- LMWH & warfarin are safe during breastfeeding



## Postnatal Assessment – Risk Factors

- All antenatal risk factors
- Anyone requiring antenatal thromboprophylaxis
- Caesarean section (Emergency & Elective)
- Mid-cavity rotational operative delivery
- Prolonged hospital admission ( > 3 days)
- Prolonged labour (>12hours)
- PPH >1.5L or blood transfusion



## Postnatal Assessment – Risk Categories

- **HIGH RISK:** require at least 6 weeks postnatal thromboprophylaxis
- **INTERMEDIATE RISK** (score  $\geq 2$ ): consider at least 7 days of postnatal thromboprophylaxis
- **LOW RISK** (score of  $< 2$ ): advise on mobilization and adequate hydration
- **NEW GREEN TOP GUIDELINE:** at least 10 days postnatal prophylaxis for score of 2 or more

# Sarawak VTE Risk Assessment Form (Hospitals)

Name:

NRIC:

RISK FACTORS:	Tick	Tick	Discharge (Tick)	Score
DATE:				
<b>ANTENATAL:</b>				
Previous VTE (estrogen related, unprovoked or recurrent)				3
Previous VTE (provoked, eg accident)				2
Thrombophilia				2
Medical illness (SLE, Cardiac, Connective tissue, Renal disease, Malignancy)				2
Family history of VTE				1
Age >35 years				1
Parity $\geq 3$				1
Obesity a) (BMI>40kg/m <sup>2</sup> )				2
b) (BMI>30kg/m <sup>2</sup> )				1
Gross varicose veins				1
Smoker/ IVDU				1
Multiple pregnancy				1
<b>CURRENT EVENTS OR ADMISSION:</b>				
Hyperemesis Gravidarum requiring admission				1
Pre-eclampsia				1
Dehydration/ OHSS**				
Hospital stay / immobilization > 3days				1
Systemic infection (eg active TB, pneumonia)				1
Chorioamnionitis				1
Surgery in pregnancy or puerperal period (includes BTL within 42 days of delivery. Exclude ERPOC & minor T&S*)				1
Long travel by road/air travel > 8 hours non stop				1
<b>DELIVERY (CURRENT PREGNANCY):</b>				
Caesarean section (emergency & elective)				2
Instrumental delivery				1
PPH > 1.5 L				1
Prolonged labour > 24 hours				1
Third/fourth degree perineal tear				1
Vulvo/vaginal haematoma				1
Septic miscarriage/ Molar pregnancy				1
<b>TOTAL SCORE</b>				
Name of 1 <sup>st</sup> assessor				
Name of 2 <sup>nd</sup> assessor				
Name of 3 <sup>rd</sup> assessor				



Assessment should be performed:

- At antenatal booking
- During each hospital admission
- Reassessment whenever required
- Post delivery before discharge

**When to give thromboprophylaxis:**

- 1) ANTENATALLY** – score  $\geq 3$  (duration of thromboprophylaxis to be decided or discussed with an O&G specialist)
- 2) POSTNATALLY** – score  $\geq 2$  (Rx duration for 7 days)

**Dosage for thromboprophylaxis:**

Weight	Enoxaparin (Clexane)	S/C Heparin	Tinzaparin (Innohep)
<50kg	20mg OD	-	-
50-90kg	40mg OD	5000 units BD	4500units OD
91-130kg	60mg OD	Insufficient evidence of efficacy	7000units OD
131-170kg	80mg OD		9000units OD

# **SARAWAK THROMBOPROPHYLAXIS RISK ASSESSMENT FORM:**

NAME: ..... HOSPITAL: .....

RISK FACTORS:	Tick	Score
<b>ANTENATAL:</b>		
Previous VTE ( <i>estrogen related, unprovoked or recurrent</i> )		3
Previous VTE ( <i>provoked, eg accident</i> )		2
Thrombophilia		2
Medical illness ( <i>SLE, Cardiac, Connective tissue, Renal disease, Malignancy</i> )		2
Family history of VTE		1
Age >35 years		1
Parity of 5 or more		1
Obesity a) ( <i>BMI&gt;40kg/m<sup>2</sup></i> )		2
b) ( <i>BMI&gt;30kg/m<sup>2</sup></i> )		1
Gross varicose veins		1
Smoker / IVU		1
Multiple pregnancy		1
<b>CURRENT EVENTS OR ADMISSION:</b>		
Hyperemesis Gravidarum requiring admission		1
Pre-eclampsia		1
Dehydration / OHSS**		
Hospital stay / immobilization > 3days		1
Systemic infection (eg active TB, <i>pneumonia</i> )		1
Chorioamnionitis		1
Surgery in pregnancy or puerperal period (this includes BTL within 42 days of delivery but excluding ERPOC & minor T&S*)		1
Long distance travel by road/air travel > 8 hours non stop		1
<b>DELIVERY (CURRENT PREGNANCY):</b>		
Caesarean section ( <i>emergency &amp; elective</i> )		2
Instrumental delivery		1
PPH > 1.5 L		1
Prolonged labour > 24 hours		1
Third/fourth degree perineal tear		1
Vulvo/vaginal haematoma		1
Septic miscarriage / Molar pregnancy		1
<b>TOTAL SCORE</b>		

\*T&S: Toilet & suture \*\*OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome (complication of fertility Rx)

**This assessment should be performed at:**

- During each hospital admission
- Post delivery before discharge

## **Patient's who should be given thromboprophylaxis:**

- ANTENATALLY** – score  $\geq 3$  (duration of thromboprophylaxis to be decided or discussed with an O&G specialist)
- POSTNATALLY** – score  $\geq 2$  (Rx duration of at least 1 week)

## **General advice**

- Antenatal patients with score of  $\geq 3$  will automatically be CODED YELLOW
- Postnatal patients with a score of  $\geq 2$  will be CODED YELLOW
- Initiation of thromboprophylaxis can be given in any hospital or clinic with supply of LMWH/Heparin. Patients to be counselled and trained to administer LMWH by themselves at home. For s/c Heparin, it needs to be given in a hospital setting as an inpatient or outpatient.
- Subsequent supply for LMWH for patients requiring long term treatment to be arranged at nearest hospital or health clinics for patient's convenience.
- Upon discharge, all cases requiring thromboprophylaxis should have a 'High Risk E-Discharge' and home visits by community nurse within 7 days of discharge.
- All antenatal patients and up to 6 weeks postnatal should be advised to drink adequate amounts of fluids and ambulate.
- All patients should be counselled on the signs and symptoms of DVT and PE such as calf pain, calf swelling or redness, shortness of breath, chest pain or fever. Such patients should seek immediate attention at the nearest clinic.
- For patients in remote areas or if in doubt, refer to a medical officer, FMS or an O&G specialist

## **Dosage**

Weight	Enoxaparin (Clexane)	S/C Heparin	Tinzaparin (Innohep)
<50kg	20mg OD	-	-
50-90kg	40mg OD	5000 units BD	4500units OD
91-130kg	60mg OD	Insufficient evidence of efficacy	7000units OD
131-170kg	80mg OD		9000units OD

*Fondaparinux (50-90kg) – currently there is a lack of evidence of efficacy & safety in pregnancy*

## **Notes:**

## **Assessed by:**

Name: ..... Initial: ..... Date: .....

# MANAGEMENT FLOWCHART - MAY 2015

## Antenatal assessment

Score < 3

SCORE 3

Score  $\geq 4$

Counselling on ambulation, avoid dehydration, +/- compression stocking

Reassess risk if requires prolonged admission or develops new problems

< 28 WKS

$\geq 28$  WKS

Non specialist hospital

Specialist hospital

Coded yellow

Discuss with Buddy Specialist or O&G specialist on-call

Initiate thromboprophylaxis (*consult O&G specialist if unsure of duration*)

Shared care between MO/FMS/Specialist

E-Discharge Notifications (*specific instructions, home visits*)

Home visit by health staff (review compliance, symptoms'- use check list)

FMS/ Specialist follow up but shared care allowed

Coded yellow


Initiate thromboprophylaxis

Documented follow up plans

E-Discharge Notifications (*specific instructions*)

Home visit by staff (*review compliance, symptoms'- use check list*)

*Follow-up with specialist clinic or shared care*



## Who should be given thromboprophylaxis?

- **ANTENATALLY** – score  $\geq 4$  (other than for previous VTE or thrombophilia), consider thromboprophylaxis from 1<sup>st</sup> trimester and may consider to continue up to 6/52 postnatally after risk reassessment (specialist decision)
- **ANTENATALLY** – score 3 (other than for previous VTE or thrombophilia), consider thromboprophylaxis from 28 weeks onwards
- **POSTNATALLY** – score  $\geq 2$  (other than for previous VTE or thrombophilia), consider thromboprophylaxis for at least 10 days



## Other new recommendations

- LMWH is the preferred thromboprophylaxis
- Antenatal women admitted for hyperemesis gravidarum, OHSS or surgery (score of 4 each): consider prophylaxis with *LMWH* unless there is a specific contraindication (e.g. risk of bleeding)
- In hyperemesis gravidarum & OHSS, VTE prophylaxis should be given until the relief of symptoms
- *IVF* pregnancy & dehydration are considered risk factors (score of 1 each)





## Other NEW recommendations :

- Women who had emergency caesarean section (score of 2) should be given VTE prophylaxis for 10 days after delivery.
- Women who had elective caesarean section (score of 1) plus 1 other risk factor should be given 10 days of VTE prophylaxis
- 
- If heparin was used after caesarean section (or other surgery), the platelet count should be monitored every 2-3 days from day 4-14 or until heparin is stopped
- Women with recurrent VTE require higher doses of *LMWH* and co-managed with a Hematologist/Physician

# VTE Checklist during home visits by nurses:

## THROMBOEMBOLISM CHECK LIST FOR ANTENATAL OR POST-NATAL HOME VISITS:

### 1) General well-being

- a) Is the patient ambulating?
- b) Is the patient drinking well?
- c) Does the patient look dehydrated?
- d) Does the patient have fever?

Y

☐  
☐  
☐  
☐

N

☐  
☐  
☐  
☐

### 2) Signs & symptoms' of DVT

- a) Leg swelling (usually unilateral)
- b) Calf pain (even at rest)
- c) Redness of calf
- d) Feeling unwell (unable to mobilize)
- e) Non pitting swelling
- f) Increased warmth of the limb
- g) Reduced capillary filling

Y

☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐

N

☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐

### 3) Signs & symptoms' of pulmonary embolism

- a) Shortness of breath
- b) Chest pain (more during breathing)
- c) Cough (dry or blood stained)
- d) Pulse rate >100
- e) Respiratory rate >24
- f) Cyanosis
- g) Unconscious

Y

☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐

N

☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐  
☐

#### Please note:

- If a patient develops any of these signs or symptoms, refer immediately to the nearest clinic or hospital for review by a doctor.
- Please advise patients to ambulate, drink adequately and to seek medical treatment if feeling unwell during every visit
- Please ensure if the patient is compliant to the medication or injections being prescribed

Assessed by:

Name: ..... Signature: ..... Date: .....

- If a patient develops any of these signs or symptoms, refer immediately to the nearest clinic or hospital for review by a doctor.
- Patients should be advised to ambulate, drink adequately and to seek medical treatment if feeling unwell during every visit
- Check if the patient is compliant to treatment



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2019) 00, 1–61  
doi:10.1093/eurheartj/ehz405

**ESC GUIDELINES**



## **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)**

**The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)**

# **Take a Look to the Last Pulmonary Embolism Guideline- 2019**

1- عوامل مستعد کننده به طور مشخص تری دسته بندی شده و تصمیم به ادامه درمان در موارد بدون عامل زمینه ای قابل برگشت به این موارد ارجاع شده که گاهی کار را پیچیده تر نموده. به عنوان مثال مصرف OCP و حاملگی جزو موارد با ریسک بالا تقسیم بندی نشده است و مواردی مثل بستری در 3 ماه گذشته ثانویه به HF یا AF و MI به عنوان عوامل ماژور ذکر شده که در گایدلاین 2014 اشاره نشده بوده است. تقسیم بندی جدید در مورد ریسک فاکتورهای جدید باعث ایجاد تغییر در تصمیم به ادامه درمان در مواردی که قبلاً بنام unprovoked یا provoked نامیده میشد شده است

2- در همین زمینه مواردی همچون بیحرکتی بدلیل مسافرت طولانی نیز به عنوان ریسک فاکتورهای ضعیف وارد شده است

3- در مورد بیماران با همودینامیک ناپایدار تعریف جدیدی در موارد افت فشار غیر مداوم ( کمتر از 15 دقیقه) اضافه شده است که شامل همراهی و شواهد هیپوپرفیوژن مثل تغییرات هوشیاری انتهای سرد ، افزایش لاکتات سرم ، الیگوری یا آنوری میباشد. در مورد افت فشار بیشتر از 15 دقیقه تغییری ایجاد نشده است.

4- در مورد همراهی سنکوپ به عنوان یکی از علانم بالینی آمبولی بر اساس یکی از مطالعات چاپ شده در مجله NEJM بر روی حدود 600 بیمار میزان 17% ذکر شده که این رقم با مطالعه ای که در سال 2018 بر روی بیش از یک میلیون بیمار انجام شده و در مجله JAMA چاپ شده و کمتر از 1% ذکر شده فاصله زیادی دارد و علت استناد به آن ممکن است مربوط به اسامی نویسندگان آن باشد



5- جهت اجتناب از انجام تستهای تشخیصی برای بیماران مشکوک به آمبولی از معیارهای PERC که شامل 8 معیار سن کمتر از 50،  $O_2sat > 94\%$ ، عدم تورم یکطرفه پا، عدم هموپتیزی، عدم تروما یا جراحی اخیر در کنار معیارهای YEARS استفاده کرد

6- همانطور که انتظار میرفت با توجه به مطالعات 3 سال گذشته درباره معیارهای YEARS و D.dimer به این مقوله مفصل تر پرداخته شده است: همانند گایدلاین قبلی انجام آن در موارد احتمال کم تا متوسط آمبولی بر اساس معیارهای بالینی توصیه شده و با توجه به افزایش آن بر حسب سن به تعین cut-off بر اساس سن بیمار در افراد بالای 50 سال تاکید شده است. (age \* 10 mg/L, for patients aged >50).

7- همچنین به استفاده از D.dimer در کنار احتمال بالینی بر اساس معیارهای YEARS تاکید شده است. در بیماران بدون معیارهای بالینی و دی دایمر کمتر از 1000 و همچنین در موارد با یک یا بیشتر معیار بالینی و دی دایمر کمتر از 500 میتوان آمبولی را رد کرد و نیاز به تست تشخیصی دیگری نمیباشد.



## معیارهای تشخیصی:

8- در مورد سی تی آنژیوگرافی در مواردی که احتمال بالینی آمبولی بالا میباشد NPP حدود 60% میباشد و در موارد برعکس در مواردی که احتمال بالینی پایین است PPV پایین و حدود 58% میباشد لذا این موضوع را یادآوری میکند که نتایج مثبت گزارش شده را با علائم بالینی تطبیق دهیم و گزارشات به ویژه موارد مثبت را بیشتر بررسی نماییم

9- در مورد استفاده از اکو مطلب جدیدی مشاهده نمیگردد و تاکید بر پایین بودن NPV 40-50% مد نظر باشد. همچنین در مورد بیماری هایی که همانند آمبولی میتوانند منجر به هیپوکینزی و یا اکینزی جدار RV گردند مشاهده همزمان شواهد افزایش فشار RV در افتراق آمبولی حاد از سایر علل کمک کننده میباشد

10- در موارد بیماران با اختلال همودینامیک عدم مشاهده اختلال عملکرد RV و شواهد RV overload باعث رد آمبولی ریه به عنوان علت اختلال همودینامیک میگردد.

11- در برخی بیماران با شک به آمبولی حاد در صورت افزایش ضخامت RV همراه با TRV.3.8  $m/s$  یا  $TRG > 60 \text{ mmhg}$  باید به علل دیگر از جمله CTEPH یا سایر علل PH فکر کرد.

- 12- در مورد شواهد نشاندهنده پروگنوز بد در اکو و یا CT, angio: نسبت  $RV/LV \geq 1$  نشاندهنده 5 برابر شدن ریسک مورتالیته خواهد بود
- 13- در صورت تایید DVT پروگزیمال نیاز به تابی آمبولی نمیباشد ولی در مورد موارد دیستال و سابق باید آمبولی ریه اثبات گردد

#### نکات درمانی در فاز حاد:

- 14- تجویز اکسیژن در  $O_2sat, 90\%$  توصیه میگردند و در صورت نیاز میتوان از NIV و اکسیژن high flow استفاده کرد
- 15- در موارد اختلال همودینامیک و نیاز به MV با توجه به تأثیر منفی ولتیلامسیون با فشار مثبت بر همودینامیک بیمار، ترجیحا  $TV 6 cc/kg$  با هدف حفظ فشار پلاتو به کمر از 30 mmhg استفاده گردد
- 16- هنوز موارد اختلال همودینامیک نوراییفرین با توجه به عدم تأثیر بر PVR بهترین انتخاب میباشد

17- درمانهای دارویی:

18- به عنوان درمانهای تزریقی در موارد نیاز به over lap با درمانهای خوراکی LMWH و fondaparinox درمان انتخابی است و استفاده از هپارین محدود به موارد با اختلال همودینامیک که احتمال استفاده از ترومبولیتیک میزود، اختلال کلیوی با  $GFR < 30$  و بیماران بسیار چاق میباشد. در موارد  $GFR 15-30$  میتوان از نوره های adjust شده LMWH استفاده کرد.

19- **NOACs**: در مورد بیماران بدون اختلال همودینامیک و بدون کاتمر این دسته های دارویی به عنوان درمان دارویی ارجح و وارفارین به عنوان آلترناتیو معرفی شده و به مطالعاتی که نشان میدهد در مورد داروهای rivaroxaban و apixaban و dabhcatran در  $GFR 30-60$  نیاز به کاهش دوز ندارند.

20- داروهای NOACs از نظر تاثیر ارجحیتی بر وارفارین در پیشگیری از موارد عود و یا آمبولی های کشنده در آینده ندارند فقط ارجحیت از کاهش موارد خونریزی های مژور میباشد.

21- در بیماران CTEPH داروهای NOACs فعلا کاربردی ندارند و مطالعه ای صورت نگرفته است و در مورد بیمارانی که تحت BPA قرار گرفته اند نیز ریسک بروز عوارض را افزایش داده و اندیکاسیون ندارند.

22- در این گایدلاین صریح ترو براساس مطالعه منتشر شده در مجله Blood 2018 به دلیل افزایش ریسک آمبولی مجدد و خونریزی در مقایسه با وارفارین به ممنوعیت داروهای NOACs در بیماران آنتی فسفولیپید مثبت اشاره شده است:

(HR for the composite primary outcome 6.7; 95% CI 1.5\_30.5)

23- میزان خونریزی های ماژور در NOACs 1.1% در مقابل 1.7% در مورد وارفارین بوده است.

24- میزان primary efficacy outcome در NOACs 2% در مقابل 2.2% وارفارین بوده است.

25- Systemic Thrombolytic: کماکان تنها اندیکاسیون استفاده از ترومبولیتیک اختلال همودینامیک پایدار و یا همراه یا شواهد اختلال پرفیوژن یافتی میباشد و انتخاب اول rtPA 100 mg میباشد و جایگزین در رده بعدی SK و urokinase میباشد و داروی reteplase برای این منظور تایید نشده است.

26- بهترین نتیجه در 48 ساعت اول میباشد و در موارد علامتدار تا 6-14 روز هم میتوان تجویز کرد و بهبود شرایط RV ممکن است تا 36 ساعت حاصل گردد.

27- استفاده از جراحی و یا روشهای interventional ارجحیتی بر ترومبولیتیک سیستمیک ندارند و تنها در صورت کنترا اندیکاسیون ترومبولیتیک سیستمیک از دو روش فوق میتوان استفاده کرد.

28- بیماران low risk: در مورد این بیماران با سن پایین ، حمایت مناسب و عدم وجود شواهد اختلال عملکرد پطن راست برخلاف برخی توصیه های قبلی فقط توصیه به امکان ترخیص زودرس شده و اشاره ای به درمان در منزل بدون بستری نشده است.

29- بیماران Intermediate risk: که شامل بیماران با اختلال عملکرد پطن راست براساس معیارهای اکو و یا CT و افزایش تروپونین باید در چند روز اول به دلیل احتمال اختلال همودینامیک تحت مونتورینگ باشند.

- استفاده از ترومبولیتیک سیستمیک در این گروه به طور روتین اندیکاسیون ندارد و ممکن است منجر به افزایش مورتالیتیه بدلیل خونریزی گردد.



- در این بیماران به دلیل ریسک اختلال همودینامیک در 2-3 روز اول نباید از داروهای خوراکی استفاده گردد.

30- مبتلایان به cancer:

31- بحث جدید در مورد درمان آمبولی در مبتلایان به کانسر با توجه به توصیه قبلی مبنی بر نقش LMWH در کاهش 40% ریسک آمبولی مجدد، استفاده از NOACs میباشد. در یک RCT انجام شده که در 2018 در NEJM به مقایسه edoxapan با LMWH پرداخته آن را به عنوان آلترناتیو مطرح کرده است.

32- در مورد rivaroxaban فعلا RCT که به مقایسه آن با LMWH پرداخته باشد انجام نشده است و در جنول به عنوان آلترناتیو LMWH بدون توضیح بیشتر و سطح C-evidence مطرح شده است.

33- ولی با مرور متن به طور کلی و توضیحات بیشتر این توصیه شده است: در بیماران مبتلا به کانسر که ریسک پایین برای خونریزی دارند (شامل افراد کمتر از 75 سال، عدم سابقه خونریزی قبلی، عدم سابقه CVA قبلی چه ایسکمیک و چه همورالژیک، بیماری کلیوی و کبدی همزمان، مصرف همزمان داروهای آنتی پلاکتی) و عدم کانسر گوارشی استفاده از NOACs به عنوان آلترناتیو LMWH به عهده پزشک و بیمار گذاشته شده است.



34- سوال مهم دیگری که همیشه مطرح بوده بررسی بیماران با آمبولی های بدون دلیل از نظر کانسر احتمالی. در این مورد فقط توصیه به معاینه بالینی، اخذ شرح حال و CXR شده و نیاز به بررسی بیومترکی نمیباشد.

35- در مورد برخورد با آمبولی های اتفاقی در مبتلایان به کانسر در صورت درگیری سگمنتال یا ساب سگمنتال متعدد و یا یک ساب سگمنتال در همراهی با DVT نیاز به درمان دارد.

36- آمبولی در طی بارداری: بحث نحوه تشخیص و درمان آمبولی در خاتم های باردار همیشه مورد اختلاف نظر بوده و جایگاه خاصی برای این مبحث در هر دو گایدلاین در نظر گرفته اند در گایدلاین اخیر به طور مفصل نری به کاربرد D.dimer پرداخته شده است.

37- با توجه به مطالعات محدودی که قبلا در این مورد صورت گرفته بود و وجود آمبولی در تعدادی از بیماران حامله علاوه بر دی دایمر منفی ، نقش آن در رد آمبولی کم رنگ شده بود ولی در گایدلاین اخیر به نقش دی دایمر منفی همراه با شواهد بالینی کم (low probability) جهت رد تشخیص آمبولی اهمیت داده شده و میتوان در این موارد استفاده نمود.

- 38- در مورد روش تصویربرداری ارجح در طول بارداری بازگشت به رویکرد سال 2011 ATS میباشد که نقش CXR در اخذ تصمیم برای روش تصویربرداری را پررنگ نموده است. ولی به طور کلی ارجحیت خاصی به هیچ کدام از دو روش CTA یا اسکن پرفیوژن داده نشده است.
- 39- طول مدت درمان در بارداری حداقل 3 ماه و تا 6 هفته بعد از زایمان ذکر شده است.
- 40- در مورد نیاز به کنترل فاکتور 10 فعال در طول مصرف LMWH به طور روتین نیاز نمیباشد.



**Thank you!**

