

28<sup>ο</sup>

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ

Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ

12-15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ATHENS HILTON



# Η πνευμονική εμβολή στην εγκυμοσύνη

Θωμάς Ραπτάκης

Επιμελητής Α' ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

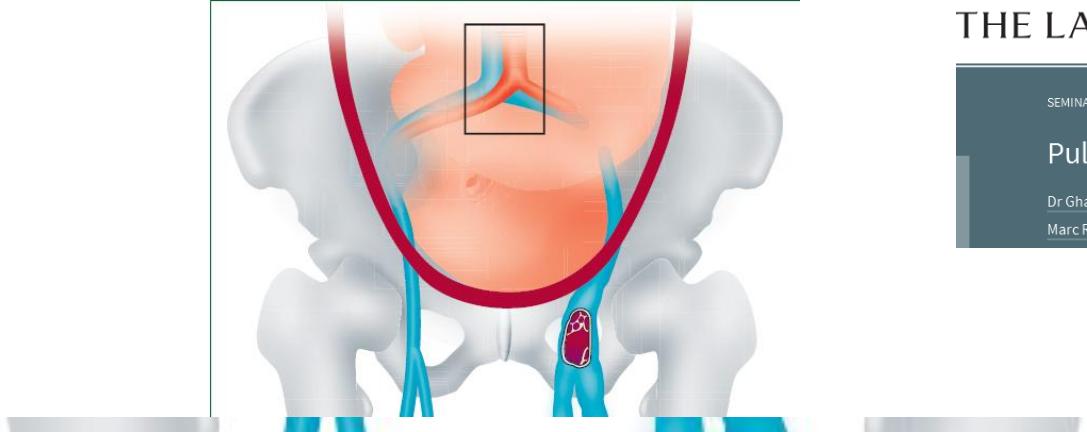
# Επιδημιολογία

- Επίπτωση VTE: 1-2/1000 κυήσεις
- X4-6 σε σχέση με μη-εγκύους γυναίκες ίδιας ηλικίας
- Από τις **πρώτες αιτίες μητρικής θνητότητας** στις ανεπτυγμένες χώρες (1.1/100.000 κυήσεις)
- Case fatality rate για ΠΕ : 2%
- Ο κίνδυνος αυξάνει σταδιακά και κορυφώνεται στη λοχεία (6w)
- Επιρόσθετοι RF: ιστορικό θρόμβωσης, θρομβοφιλίες, IVF, παχυσαρκία, ηλικία > 35, συννοσηρότητες, καισαρική

A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women

Georgia Kourlaba <sup>a</sup>, John Relakis <sup>b,\*</sup>, Stathis Kontodimas <sup>c</sup>, Majbrit V. Holm <sup>d</sup>, Nikos Maniadakis <sup>b</sup>

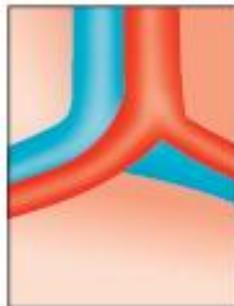
Int J Gynaecol Obstet. 2016 Jan;132(1):4-10

**Stasis**

- Compression of iliac veins
  - Right iliac artery over left iliac vein
  - Gravid uterus
- Hormonally mediated vein dilation
- Immobilisation

**Vascular damage**

- Vascular compression at delivery
- Assisted or operative delivery

**Hypercoagulable blood**

- ↑ Procoagulant factors
  - ↑ Fibrinogen, ↑ factor V, IX, X, and VIII concentrations
- ↓ Anticoagulant activity
  - ↓ Protein S concentration and ↑ activated protein C resistance
- ↓ Fibrinolytic activity
  - ↑ PAI1 and ↑ PAI2 activity and ↓ tPA activity
  - =more thrombin generation  
+less clot dissolution

**VTE: 80% DVT, 20% PE**  
**DVT : 85% AP**

Η υπερπηκτικότητα απαραίτητη φυσική προσαρμογή για την αιμόσταση κατά τον τοκετό.

Figure 1: Virchow's triad in pregnancy

# Διάγνωση

- Δύσπνοια
  - Ταχυκαρδία
  - Οιδήματα κάτω άκρων
- Δυσχερής η αποστολή του κλινικού ιατρού για την αξιολόγηση της κλινικής εικόνας.
- Χαμηλός ο επιπολασμός της ΠΕ στις εγκύους που ελέγχθηκαν (<από το γενικό πληθυσμό) – 4.1 vs 12.4%
- Kline JA et al, Acad Emerg Med. 2014 Sep;21(9):949-59
- Μέχρι πρόσφατα πλήρης απουσία οδηγιών για clinical prediction rules, d-dimers.



μπορεί να υπάρχουν φυσιολογικά κατά την κύηση

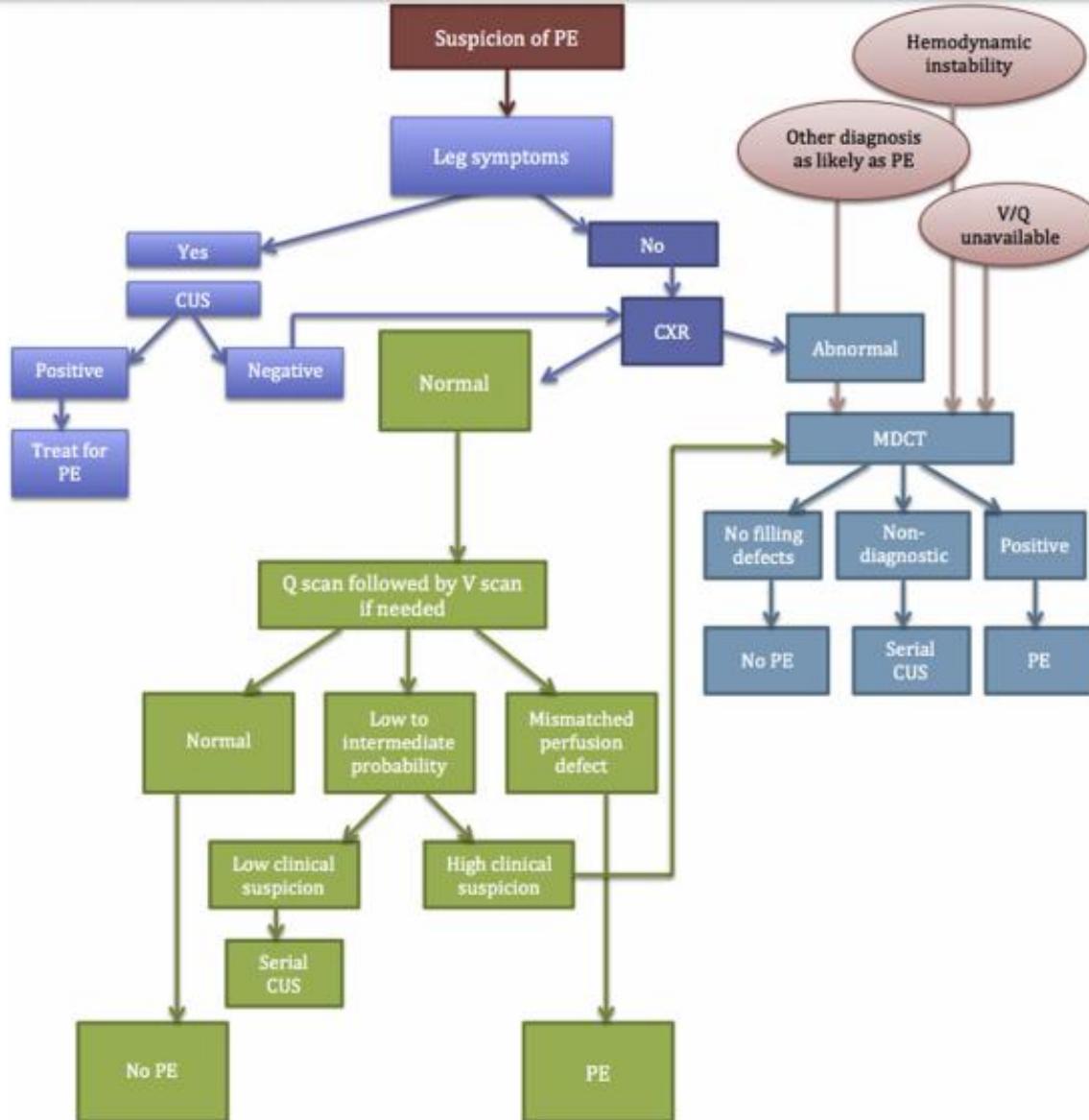
**Table 1**  
Guideline summary on clinical prediction rules for suspected PE in pregnancy.

Guideline	Recommendation
Working Group in Women's Health the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH 2016)	No recommendation
Royal College of Obstetrician and Gynecologist (RCOG 2015)	"Clinicians should be aware that, at present, <u>there is no evidence to support the use of pretest probability assessment in the management of acute VTE in pregnancy.</u> " (Grade A recommendation)
European Society of Cardiology (ESC 2014)	No recommendation
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC 2014)	" <u>Neither D-dimer alone nor clinical prediction rules</u> should be used to rule out VTE in pregnant women without objective testing." (Class D recommendation)
Australia and New Zealand Guidelines (ANZ), endorsed by ASTH & SOMANZ (2012)	No recommendation
American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology (ATS/STR 2011)	No recommendation
European Association of Nuclear Medicine (EANM 2009)	No recommendation

**Table 2**  
Guideline summary on D-dimer testing for suspected PE in pregnancy.

Guideline	Recommendation
Working Group in Women's Health the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH 2016)	"Using the conventional reference ranges of non-pregnant individuals, a normal D-dimer test <u>excludes VTE with the same likelihood</u> in pregnant women."
Royal College of Obstetrician and Gynecologist (RCOG 2015)	"D-dimer testing should not be performed in the investigation of acute VTE in pregnancy." (Grade D recommendation)
European Society of Cardiology (ESC 2014)	"D-dimer measurement <u>may be performed in order to avoid unnecessary irradiation</u> , as a negative result has a similar clinical significance as in non-pregnant patients." (Class IIb recommendation)
Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC 2014)	" <u>Neither D-dimer alone nor clinical prediction rules</u> should be used to rule out VTE in pregnant women without objective testing." (Class D recommendation)
Australia and New Zealand Guidelines (ANZ), endorsed by ASTH & SOMANZ (2012)	No recommendation
American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology (ATS/STR 2011)	"In pregnant women with suspected PE, we suggest that D-dimer not be used to exclude PE." (Weak recommendation)
European Association of Nuclear Medicine (EANM 2009)	No recommendation

Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy:  
Consensus and controversies



**Fig. 1.** Diagnostic approach to suspected PE in pregnancy. MDCT, multidetector computed tomography.

## Pregnancy and Pulmonary Embolism

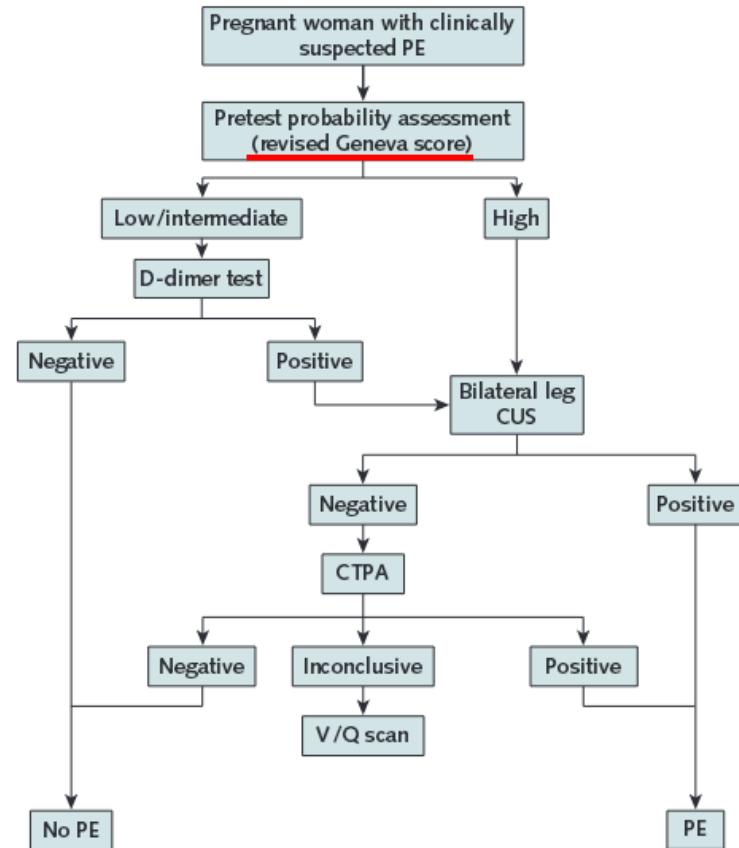


Christopher Deeb Dado, MD<sup>a</sup>, Andrew Tobias Levinson, MD, MPH<sup>b</sup>, Ghada Bourjely, MD<sup>c</sup>

# Revised Geneva + d-dimers

- 395 pts
- 7.1% had PE
- 2% positive CUS
- CTPA was avoided in 11.6%
- No event at follow-up

Variable	Score
Age 65 years or over	1
Previous DVT or PE	3
Surgery or fracture within 1 month	2
Active malignant condition	2
Unilateral lower limb pain	3
Hemoptysis	2
Heart rate 75 to 94 beats per minute	3
Heart rate 95 or more beats per minute	5
Pain on deep palpation of lower limb and unilateral edema	4



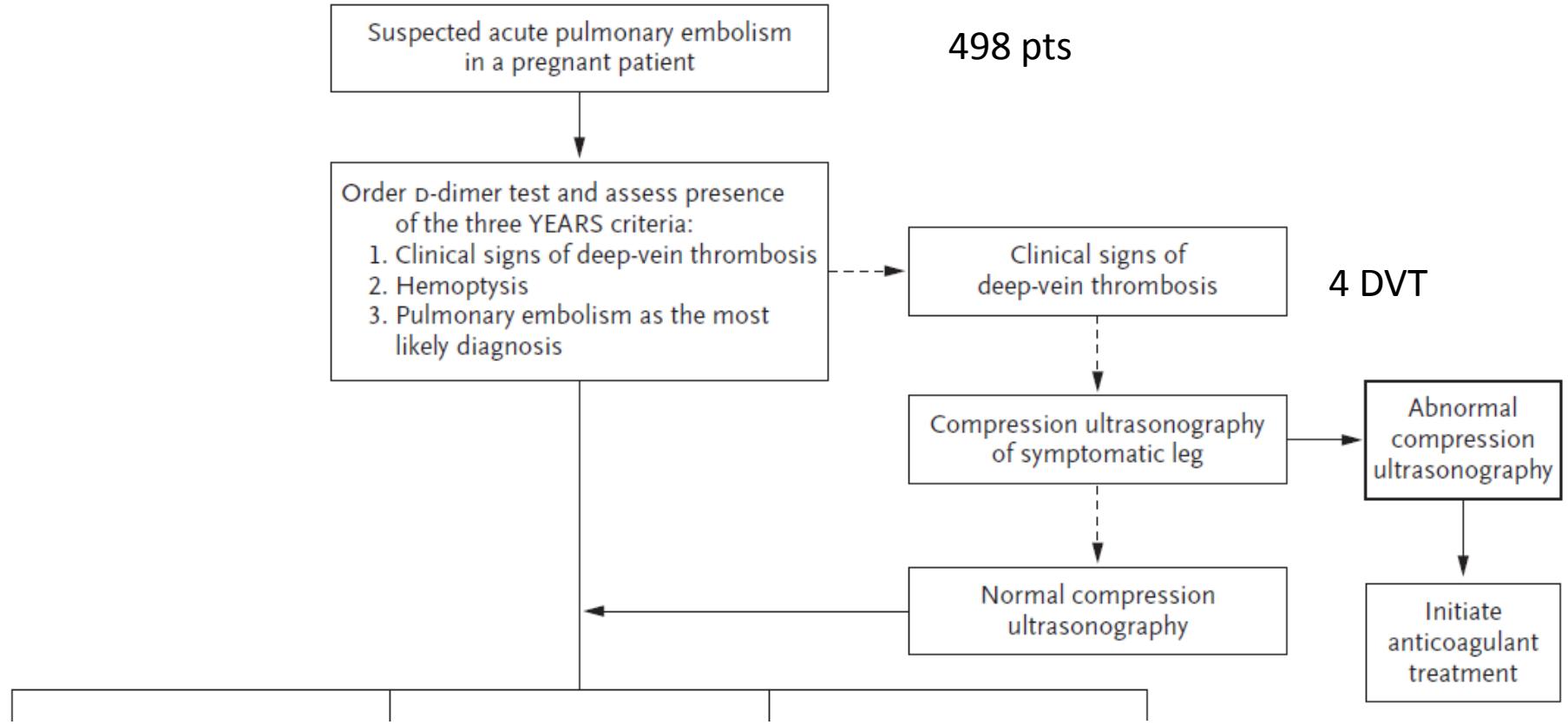
Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

## Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy A Multicenter Prospective Management Outcome Study

Marc Riglini, MD; Helia Robert-Ebadi, MD; Antoine Elias, MD, PhD; Olivier Sanchez, MD, PhD; Emmanuelle Le Moigne, MD; Jeannot Schmidt, MD; Catherine Le Gall, MD; Jacques Cornuz, MD, PhD; Drahomir Aujesky, MD, MSc; Pierre-Marie Roy, MD, PhD; Céline Chauleur, MD, PhD; Olivier T. Rutschmann, MD; Pierre-Alexandre Poletti, MD; and Grégoire Le Gal, MD, PhD; for the CT-PE-Pregnancy Group\*

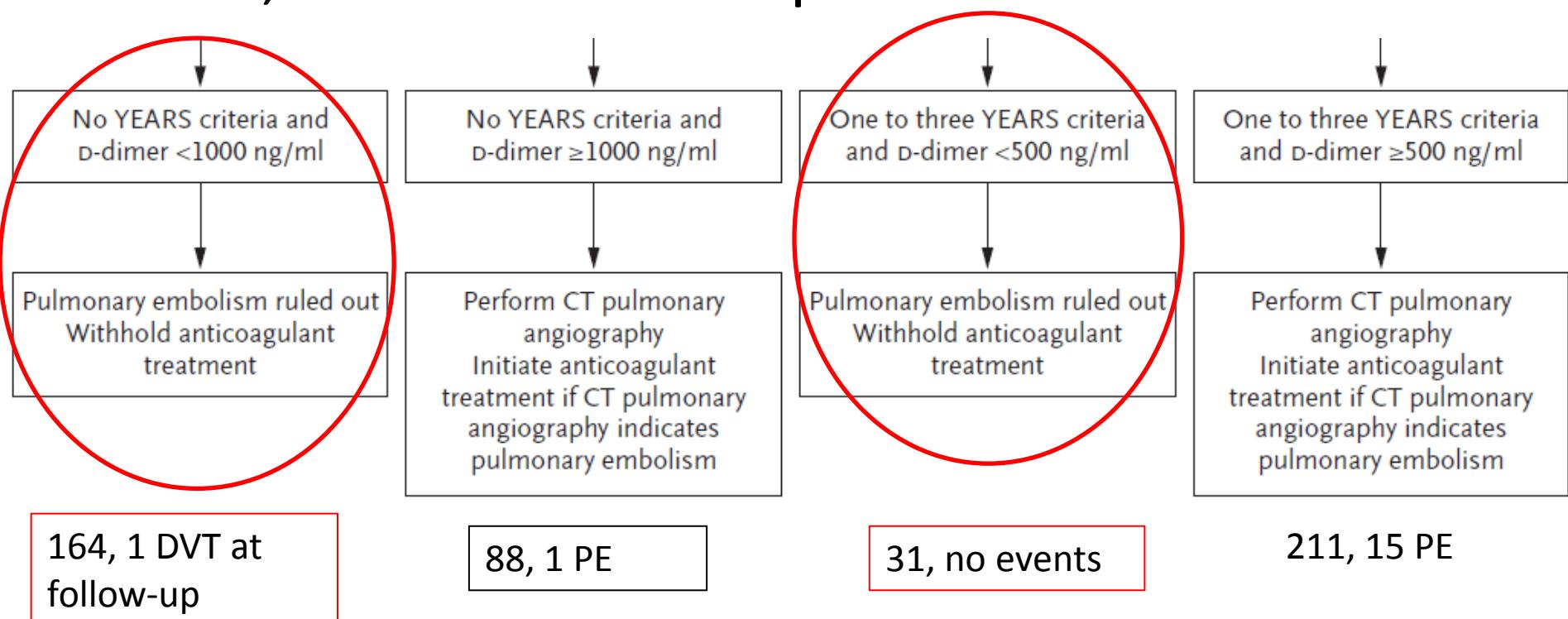
# Artemis study



L.M. van der Pol, C. Tromeur, I.M. Bistervels, F. Ni Ainle, T. van Bemmel,  
L. Bertotti, F. Couturaud, Y.P.A. van Dooren, A. Elias, L.M. Faber,  
H.M.A. Hofstee, T. van der Hulle, M.J.H.A. Kruip, M. Maignan, A.T.A. Mairuhu,  
S. Middeldorp, M. Nijkeuter, P.-M. Roy, O. Sanchez, J. Schmidt, M. ten Wolde,  
F.A. Klok, and M.V. Huisman, for the Artemis Study Investigators\*

# Artemis study

- 164, 1 DVT at follow-up



# Artemis study

**Table 2. Primary and Secondary Outcomes.\***

Variable	All Patients (N = 498)	Patients Who Did Not Have Deep-Vein Thrombosis at Baseline (N = 494)	
		CT Pulmonary Angiography Not Indicated	CT Pulmonary Angiography Indicated†
Pulmonary embolism confirmed at baseline			
No./total no.	20/498‡	0/195	16/299
% (95% CI)	4.0 (2.6–6.1)	0 (0.0–2.0)	5.4 (3.3–8.5)
Diagnosis of VTE during follow-up in patients who did not have VTE at baseline			
No./total no.	1/477§	1/195	0/283
% (95% CI)	0.21 (0.04–1.2)¶	0.51 (0.09–2.9)	0 (0.00–1.4)

- 4% had PE
- 1 patient had popliteal DVT at follow-up (0.20%), no PE
- CTPA was avoided in 39%

# Artemis study

**Table 3.** Study Outcomes, According to Trimester of Pregnancy.

Variable	First Trimester (N=74)	Second Trimester (N=193)	Third Trimester (N=231)
Pulmonary embolism confirmed at baseline			
No./total no.	5/74	8/193	7/231
% (95% CI)	6.8 (2.9–15)	4.2 (2.1–8.0)	3.0 (1.5–6.1)
CT pulmonary angiography not indicated*			
No./total no.	48/74	89/193	74/231
% (95% CI)	65 (54–75)	46 (39–53)	32 (26–38)
Diagnosis of VTE during follow-up†			
No./total no.	0	1/176	0
% (95% CI)		0.57 (0.1–3.2)	
Median d-dimer level (IQR) — ng/ml	505 (292–963)	730 (505–1260)	1120 (818–1718)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<h3>Diagnosis</h3> <p>Formal diagnostic assessment with validated methods is recommended if PE is suspected during pregnancy or in the post-partum period.<sup>388,391</sup></p>	I	B
<p>D-dimer measurement and clinical prediction rules should be considered to rule out PE during pregnancy or the post-partum period.<sup>388,391</sup></p>	IIa	B



# Υπερηχογράφημα κάτω άκρων

- Συχνά η πρώτη εξέταση λόγω έλλειψης ακτινοβολίας
- Χωρίς συμπτώματα/σημεία DVT, μικρή διαγνωστική αξία (<2% θετικά αποτελέσματα)
- Επί θετικού αποτελέσματος δίνουμε αγωγή και κάνουμε σταδιοποίηση κινδύνου ΠΕ.
- Επί αρνητικού και υποψίας για DVT επαναλαμβάνω (3 και 7 ημ) ή MR φλεβογραφία (αναδεικνύει και πυελική DVT).



European Heart Journal (2018) 39, 3165–3241  
European Society of Cardiology doi:10.1093/eurheartj/ehy340

ESC GUIDELINES

2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy

# CTPA vs V/Q

- Εξέταση εκλογής σε μη φυσιολογική ακτινογραφία
  - Πληροφορεί για εναλλακτικές διαγνώσεις
  - Αμφότερα ασφαλή για το κύημα
  - Το αρνητικό αποτέλεσμα ασφαλές για αποκλεισμό ΠΕ
  - Παρόμοια συχνότητα μη διαγνωστικών εξετάσεων
- 8.9 vs 9.1%, 991 pts με 4.8%PE

Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy

Armstrong L et al Clin Radiol. 2017

➤ 12 vs 14%

Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis

Cécile Tromeur,<sup>1,2,3</sup> Liselotte M. van der Pol,<sup>1,4</sup> Pierre-Yves Le Roux,<sup>5</sup> Yvonne Ende-Verhaar,<sup>1</sup> Pierre-Yves Salaun,<sup>6</sup> Christophe Leroyer,<sup>2,3</sup> Francis Couturaud,<sup>2,3</sup> Lucia J.M. Kroft,<sup>6</sup> Menno V. Huisman<sup>1</sup> and Frederikus A. Klok<sup>1</sup>

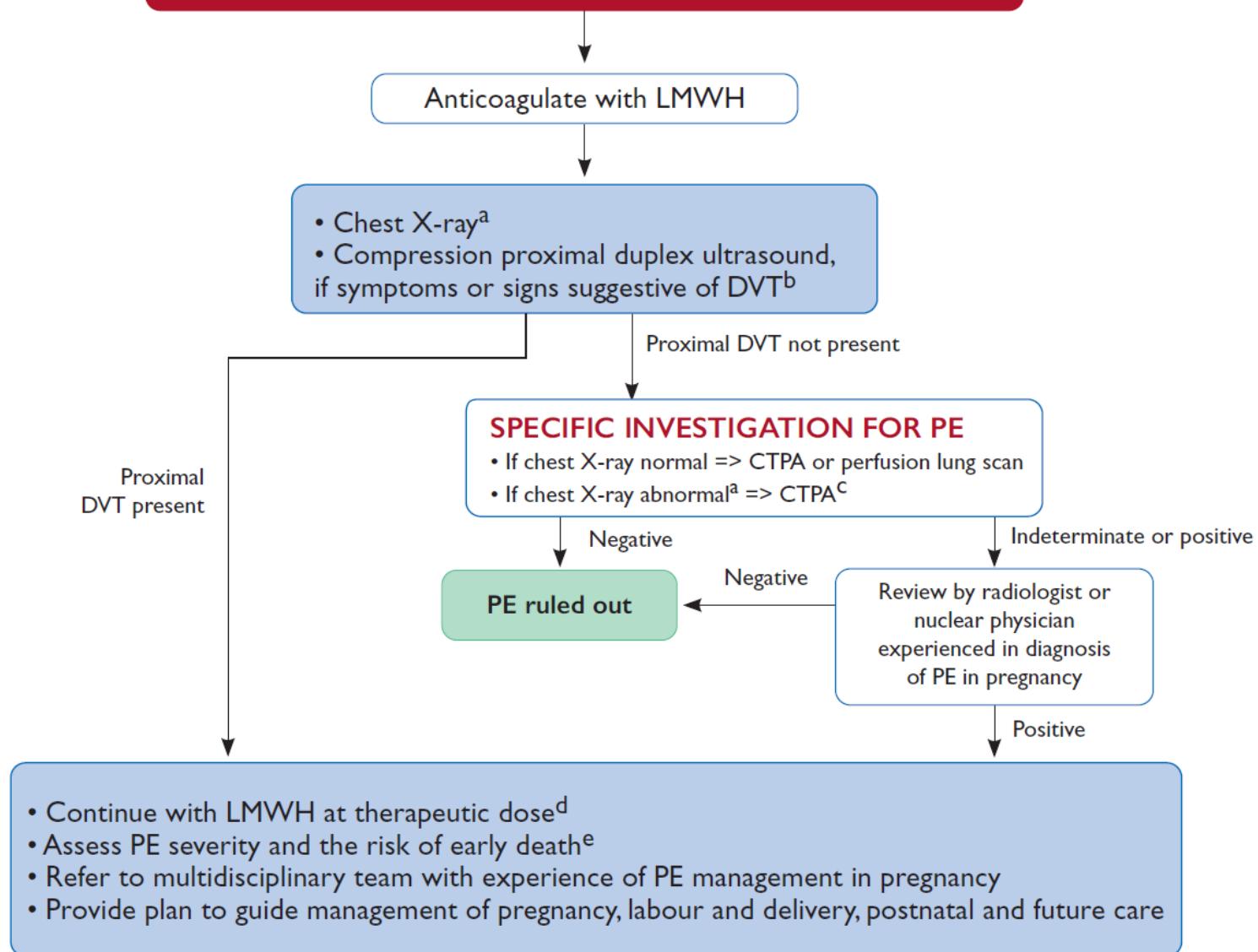
Δόση ακτινοβολίας σε έμβρυο/μητέρα  
Ασφαλής δόση εμβρύου < 50-100mSv

**Table I2 Estimated amounts of radiation absorbed in procedures used to diagnose pulmonary embolism (based on various references<sup>385,392-398</sup>)**

Test	Estimated foetal radiation exposure (mGy) <sup>a</sup>	Estimated maternal radiation exposure to breast tissue (mGy) <sup>a</sup>
Chest X-ray	<0.01	<0.1
Perfusion lung scan with technetium-99m-labelled albumin		Μεγαλύτερη ακτινοβολία για τους μαστούς της μητέρας ωστόσο πολύ μικρή αύξηση κινδύνου για Ca μαστού (1.0003-1.0007) – πρωτόκολλο low-dose.
Low dose: ~40 MBq	0.02–0.20	0.16–0.5
High dose: ~200 MBq	0.20–0.60	1.2
Ventilation lung scan	0.10–0.30	<0.01
CTPA	0.05–0.5	3–10

## SUSPECTED PE DURING PREGNANCY

High pretest probability, or intermediate/low probability and positive D-dimer result



# Θεραπεία

- **6w μετά τον τοκετό και > 3 μήνες συνολικά**
- Κύηση: LMWH, UFH
- Θηλασμός: LMWH, κουμαρινικά
- UFH: σε high-risk εμβολή
- **NOACs: αντενδείκνυνται σε κύηση και λοχεία!**
- **LMWH:**
  - Δεν διαπερνά τον πλακούντα, δεν εκκρίνεται στο μητρικό γάλα
  - Λίγοτερο HIT, οστεοπόρωση συγκριτικά με UFH
  - Θεραπεία εκλογής κατά την κύηση
  - δόση ανάλογα με το βάρος κατά την έναρξη της κύησης (early pregnancy weight)
  - Monitoring anti- Xa σε υποτροπή, ακραία σωματικά βάρη, νεφρική ανεπάρκεια

# Θεραπεία- πλάνο τοκετού

In women on therapeutic LMWH, planned delivery should be considered at around 39 weeks to avoid the risk of spontaneous labour while fully anticoagulated (LMWH is only partially reversed with protamine). <sup>419</sup>	IIa	C
In high-risk women, it is recommended to convert LMWH to UFH at least 36 h prior to delivery and stop the UFH infusion 4–6 h prior to anticipated delivery. aPTT should be normal before regional anaesthesia. <sup>22</sup>	I	C
In low-risk women on therapeutic LMWH, induction or caesarean section is recommended to be performed 24 h after the last dose of LMWH. <sup>22</sup>	I	C
Insertion of a spinal or epidural needle is not recommended, unless ≥24 h have passed since the last therapeutic dose of LMWH.	III	C
Administration of LMWH is not recommended within 4 h of removal of an epidural catheter.	III	C

# Εγκυμοσύνη και Θρομβόλυση

- Σε αιμοδυναμική αστάθεια (high-risk PE)
- Μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας μετά τον τοκετό/καισαρική σε σύγκριση με την κύηση
- rtPA δεν διαπερνά πλακούντα

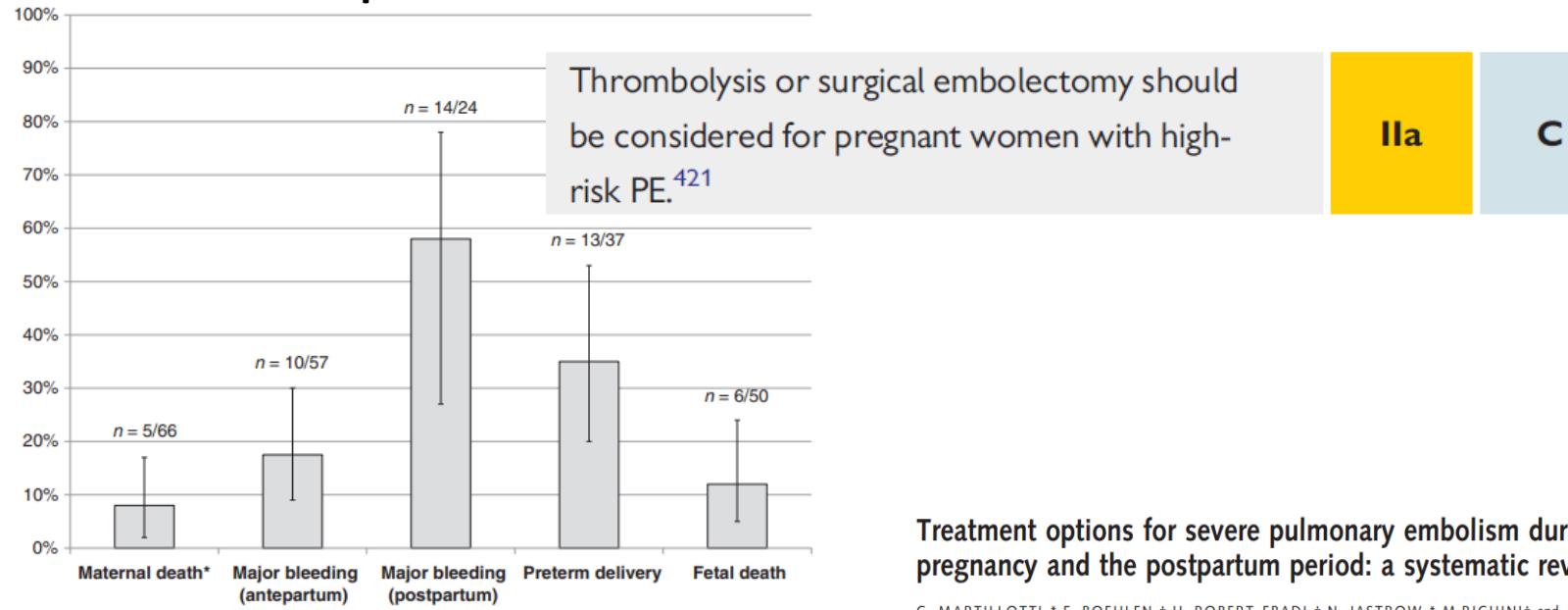


Fig. 2. Outcomes associated with the use of thrombolysis for pulmonary embolism (PE) in pregnancy and the postpartum period.

Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review

G. MARTILLOTTI,\* F. BOEHLIN,† H. ROBERT-EBADI,† N. JASTROW,\* M. RIGHINI† and M. BLONDON†

*J Thromb Haemost* 2017; **15**: 1942–50.

# Προφύλαξη

- Σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή μόνο αν επισυμβεί σοβαρό **σύνδρομο υπερδιέγερσης** ωθηκών.
- Σε **ιστορικό VTE** δίνω προφύλαξη κατά τη λοχεία και κατά την κύηση με την εξαίρεση της VTE από ισχυρούς, παροδικούς, μη ορμονικούς παράγοντες κινδύνου (κάταγμα, χ/ο).
- Ίσως απαιτείται ενδιάμεση δόση (πχ ενοξαπαρίνη 60mg), κυρίως κατά τη λοχεία, αναμένονται δεδομένα.

CLINICAL GUIDELINES

 blood advances

# Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και κύηση

- Με ιστορικό θρόμβωσης:
  - VKA → **LMWH θεραπευτική + Aspirin**
- Χωρίς ιστορικό θρόμβωσης:
  - **LMWH προφυλακτική + Aspirin**



CHEST

Supplement

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

**VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy**

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

*Shannon M. Bates, MDCM; Ian A. Greer, MD, FCCP; Saskia Middeldorp, MD, PhD; David L. Veenstra, PharmD, PhD; Anne-Marie Prabulos, MD; and Per Olav Vandvik, MD, PhD*

# Θρομβοφιλίες και Προφύλαξη

	Κύηση	Λοχεία
Ετεροζ για Leiden ή προθρομβίνη		
Συνδυασμένη ετεροζ		
Ομοζ για Leiden		
Ομοζ για προθρομβίνη		
Έλλειψη πρωτ S		
Έλλειψη πρωτ C		
Έλλειψη αντιθρομβίνης		



Μόνο επί θετικού οικογενειακού ιστορικού θρόμβωσης

- Ανάλογα με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης
- Ασθενείς συστάσεις: conditional recommendation, very low certainty in evidence about effects

CLINICAL GUIDELINES

blood advances

American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy

# Θρομβοφιλία και κύηση

**Table 3. Incidence (absolute risk) of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium associated with thrombophilic risk factors**

Coagulation defect	Probability of thrombosis during pregnancy and puerperium* <35 years (basic risk 1:741)		Probability of thrombosis during pregnancy and puerperium* ≥35 years (basic risk 1:483)	
	%	95% CI	%	95% CI
<b>Genetic defects†</b>				
FVL heterozygous	0.5	0.23-0.72	0.7	0.35-1.11
FVL homozygous	2.2	0.0-9.9	3.4	0.0-14.87
Prothrombin G20210A heterozygous	0.4	0.01-0.78	0.6	0.02-1.20
FVL and prothrombin G20210A (compound heterozygous)	5.5	0.21-9.2	8.2	0.0-31.97
<b>Antithrombin deficiency (activity)</b>				
Mild deficiency (cutoff <90%)	0.2	0.05-0.32	0.3	0.07-0.50
Severe deficiency (cutoff <60%)	6.1	0.0-68.16	9.0	0.0-98.4
<b>Protein C deficiency (activity)</b>				
Mild deficiency (cutoff <76%)	0.3	0.05-0.53	0.4	0.077-0.80
Severe deficiency (cutoff <50%)	0.7	0.0-2.90	1.1	0.0-4.43
<b>Protein S deficiency (activity)</b>				
Mild deficiency (cutoff <56%)	0.3	0.0-0.66	0.5	0.0-1.01
Severe deficiency (cutoff <40%)	0.7	0.0-2.14	1.0	0.0-3.26
<b>Free protein S deficiency (concentration)</b>				
Mild deficiency (cutoff <57%)	0.3	0.03-0.61	0.5	0.04-0.93
Severe deficiency (cutoff <40%)	1.0	0.0-3.03	1.5	0.0-4.61

Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium

Andrea Gerhardt, Rüdiger E. Scharf, Ian A. Greer, and Rainer B. Zottz

Blood 2016 128:2343-2349; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-703728>

# Συνοψίζοντας

- Διαγνωστική προσπέλαση μέχρι επιβεβαίωσης ή αποκλεισμού ΠΕ
- CTPA και V/Q ασφαλή για έμβρυο και μητέρα
- Weight-adjusted LMWH η θεραπεία εκλογής κατά την κύηση
- Όχι NOACs
- Πλάνο θεραπείας - τοκετού
- Προφύλαξη με LMWH σε ιστορικό VTE ή σοβαρές θρομβοφιλίες

Ευχαριστώ για την προσοχή σας