



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di Malattie dell'apparato Cardiovascolare

“I Pazienti con Malattia Tromboembolica Venosa in Fase Acuta visti dal Cardiologo”

Relatore

Chiar.mo Prof. Italo Porto

Correlatore

Dott. Ghigliotti Giorgio

Candidata

Mereto Chiara

Anno accademico 2021/2022

Sommario

INTRODUZIONE	4
EPIDEMIOLOGIA.....	5
Incidenza	5
Fattori che influenzano l'incidenza	5
Recidiva di MTV	7
Sopravvivenza	7
CONCETTO DI MTV PROVOCATA, NON PROVOCATA, ASSOCIATA A NEOPLASIA	8
MTV provocata.....	8
MTV cancro associata	10
MTV non provocata	11
Recidiva di MTV	11
IL RUOLO DELLE TROMBOFILIE NELLA MTV	13
Trombofilie geneticamente determinate	14
Gravidanza e trombofilia	17
Diagnosi di Trombofilia	18
Trombofilie acquisite – La Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	20
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi catastrofica- CASPS.....	23
Il Gruppo sanguigno ABO.....	24
STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO IN PAZIENTI CON MTV -scores, algoritmi diagnostici, predittori multiparametrici.	25
Esami predittori o pre-test.....	25
Algoritmo diagnostico.....	42
PRESENTAZIONE CLINICA, TRAIETTORIA DI CURA, TIPO DI TERAPIA NEL PAZIENTE CON MTV IN FASE ACUTA	44
Presentazione clinica	44
Differenti tipi di terapie.	45

Trattamenti in fase acuta.....	53
Flowchart terapeutiche.....	56
DURATA DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA.....	60
DOAC o VKA e Rischio Emorragico.....	65
La durata terapeutica nei soggetti con MTV associata a neoplasia	65
<u>CONTRIBUTO PERSONALE</u>	
Abstract.....	68
Introduzione:.....	69
Metodi.....	71
Statistica	74
Risultati:	75
1.Fenotipo clinico e di laboratorio del paziente con MTV afferente alle cure dei Cardiologi.	75
2. Uso della terapia Trombolitica.....	80
3. Quantificare la ricerca di Trombofilia	81
4. Prevalenza di fattori associati a sviluppo di CTEPH.	82
Conclusioni:.....	85
BIBLIOGRAFIA	87
REFERENZE IMMAGINI.....	101

Malattia Tromboembolica Venosa

INTRODUZIONE

La malattia tromboembolica venosa (MTV) identifica un gruppo di patologie che hanno come elemento fisiopatologico comune la trombosi dei vasi venosi del sistema circolatorio. In questo gruppo di patologie sono incluse le trombosi più frequenti come la trombosi dei vasi venosi profondi degli arti inferiori e della pelvi (TVP), l'embolia polmonare (EP), la trombosi venosa superficiale degli arti inferiori. Ma anche altre manifestazioni tromboemboliche meno comuni che interessano altri circoli venosi causando la trombosi venosa splancnica, la trombosi dei seni cerebrali, la trombosi retinica, delle vene ovariche, epatiche e renali. La trombosi venosa splancnica include la trombosi portale, splenica, delle vene mesenteriche e la sindrome di Budd Chiari ¹

Le manifestazioni cliniche principali delle trombosi venose, in relazione all'incidenza, sono la TVP e l'EP.

L'EP è frequentemente associata ad evento di TVP che si ritiene essere causa principale della sua comparsa, ma in circa la metà dei pazienti con EP non viene riscontrata. Si ipotizza che in specifiche circostanze la EP sia espressione di deposito di fibrina direttamente a livello dei vasi polmonari. Questo è verificato per condizioni di danno polmonare quali le polmoniti, BPCO, asma in cui fasi acute di queste presentazioni cliniche vi sia un aumentato rischio di eventi di EP probabilmente per iper-attivazione locale di risposta infiammatoria e della cascata coagulativa. ²

La MTV rappresenta un'ingente spesa sanitaria nei paesi sviluppati, avendo un elevato tasso di mortalità e morbilità. La MTV comporta un elevato rischio di recidive, lo sviluppo di sequele invalidanti come la sindrome post trombotica, e complicanze più rare ma devastanti per la qualità di vita e l'aspettativa di vita quali lo sviluppo di ipertensione polmonare cronica post tromboembolia polmonare. ^{3 4}

EPIDEMIOLOGIA

Incidenza

La MTV rappresenta la terza causa di malattia cardiovascolare dopo l'infarto miocardico acuto e l'ictus. L'incidenza stimata è di circa 1-2 ogni mille persone-anno, colpendo ogni anno circa 10 milioni di soggetti nel mondo.^{5 6}

Prendendo in considerazione i sei paesi Europei con più di 300 milioni di abitanti ogni anno vengono diagnosticati circa mezzo milione di TVP e 300.000 EP, mentre si pensa che negli USA siano diagnosticati fino ad un massimo di 600.000 casi di MTV all'anno con 100.000 decessi.^{7,8}

L'incidenza (misura la frequenza di comparsa di MTV) di MTV negli USA è stimata di 15 persone ogni 1.000, e si ritiene che solo un terzo dei casi vengano riconosciuti. Pertanto, in un paese in cui la popolazione è di 300 milioni come gli Stati Uniti, ogni anno i casi diagnosticati saranno circa 450.000 mentre quelli non diagnosticati 900.000 per un totale di circa 1.350.000 casi di MTV all'anno. Questo ha un importante impatto economico: infatti, si stima che in USA la spesa per questa malattia si aggiri circa a 7 -10 milioni annui.^{9,10}

Prendendo in considerazione EP e TVP possiamo dire che l'incidenza dell'EP, isolata o associata TVP, varia da 29 a 78 ogni 100.000 persone-anno mentre quella della TVP è tra 45 e 117 per 100.000 persone-anno.¹¹

Fattori che influenzano l'incidenza

Dal 1993 si è notato un incremento dell'incidenza di MTV da 23 casi ogni 100.000 persone-anno a 65 ogni 100.000 persone-anno, attribuito per la maggior parte a episodi di EP e di TVP.^{12,13}

Questa stima di differente impatto numerico dell'incidenza di MTV, che riflette il tasso di nuovi casi o di nuovi eventi durante uno specificato periodo di tempo per una popolazione a rischio,

è verosimilmente da attribuire a una popolazione sempre più anziana e ad una più alta prevalenza di comorbidità associate a trombosi quali obesità, insufficienza cardiaca e neoplasie.^{5,14}

Nello stesso periodo si nota l'avvenuto decremento di EP massiva e della elevata mortalità ospedaliera ad essa associata. L'avvenuto aumento di incidenza imputabile all'incrementato utilizzo di potenti esami per immagine di "diagnosi pre-clinica" come-CT angiografica ed al decremento della mortalità osservato in pz con MTV rende conto del cambiamento di prevalenza di questa condizione in specifici "setting" di popolazione.^{5,15,16} Pertanto la MTV interessa prevalentemente la popolazione anziana mentre è rara tra gli adolescenti. Risulta essere meno di 5 casi su mille nella popolazione di età inferiore ai quindici anni mentre è fino ad un caso ogni 100 persone dopo gli ottant'anni.^{1,11,17} L'incidenza di MTV in soggetti con più di 70 anni è tre volte più alta che in quelli di età tra 45 e 69 anni, che a loro volta hanno un'incidenza aumentata di tre volte rispetto ai soggetti dai 20 ai 44 anni.¹⁸

L'incidenza di MTV non sembra essere pesantemente influenzata dal sesso, ed alcuni studi suggeriscono un rischio due volte più alto negli uomini rispetto alle donne quando si esclude l'aumentato riscontro di MTV in corso di gravidanza, puerperio e periodi in cui donne fanno uso di ormono-terapia.¹⁹ L'incidenza aggiustata per l'età è di 130 casi ogni centomila persone-anno negli uomini mentre nelle donne arriva a 110 casi ogni centomila persone-anno.

Si può notare un aumento dell'incidenza tra i soggetti di sesso femminile in età gestazionale ma torna ad essere maggiore nel sesso maschile dopo i 45 anni.^{20,21}

Prendendo in considerazione etnie diverse vediamo che questa variabile impatta sulla incidenza di MTV: la popolazione nera sembra essere maggiormente colpita rispetto a quella caucasica, mentre la popolazione asiatica sembra essere meno interessata. I motivi di queste differenze non sono stati ancora chiariti.^{5,22}

Molteplici altre condizioni di rischio associate all'occorrenza di MTV sono state descritte. Tra esse l'evento di una recente ospedalizzazione ha un impatto rilevante. La stima complessiva dell'incidenza è maggiore in soggetti ricoverati o recentemente ospedalizzati rispetto a soggetti in comunità: rispettivamente 330 vs. 8 per centomila persone-anno.²³

Recidiva di MTV

Il rischio di incorrere in una recidiva di MTV è molto più alto del rischio di un primo evento, passando dall'1-2 per 1000 individui all'anno ad un rischio annuale di ricorrenza di 3-5 individui su 100: si attesta intorno al 30% a dieci anni dal primo episodio senza mai azzerarsi.²⁴ Il rischio di ricorrenza è più alto nei primi sei-dodici mesi a distanza dal primo evento di MTV.

L'incidenza di recidiva è di 19- 39 persone-anno nella MTV, 4-13 per l'EP mentre per la TVP è 15-29 ogni centomila persone-anno.²³

MTV è una malattia cronica recidivante.^{25 26} Le sequele associate portano una diminuzione della qualità di vita e a disabilità.

Tra le persone che sopravvivono ad un primo episodio di MTV, la sindrome post trombotica si sviluppa nel 20-50% dei pazienti, e la ipertensione polmonare cronica colpisce lo 0.1-4.0% dei pazienti con EP.^{27,28}

La insorgenza di una sindrome post-trombotica è frequentemente associata ad una non avvenuta ricanalizzazione della trombosi venosa nei primi sei mesi dopo l'iniziale evento di trombosi periferica.

Sopravvivenza

La MTV è un quadro clinico severo con elevata morbilità e mortalità precoci.²⁹

Il tasso di mortalità di un evento trombotico è circa del 10 % a trenta giorni, ed aumenta al 15 % a tre mesi con un ulteriore incremento al 20 % a distanza di un anno.³⁰ Molti pazienti muoiono per la progressione di specifiche comorbidità, quali le neoplasie e malattie cardiorespiratorie.³¹

In aggiunta al contributo delle neoplasie per la morte frequente di pazienti che hanno avuto un evento di MTV, un altro fattore associato ad un aumentata mortalità post-MTV è la eziologia "non-provoked" dei primi episodi di MTV.

Negli USA, EP è responsabile di 100.000 morti annuali, nonostante la mortalità a 30 giorni stia diminuendo. Circa il 20% dei pazienti con EP muoiono prima della diagnosi o poco dopo soprattutto se l'episodio è associato ad instabilità emodinamica.³²

Tra il 5 e il 10 per cento delle morti in ospedale sono dovute ad EP.³³

È importante riportare che l'incidenza di mortalità per EP varia a seconda dello studio preso in esame. Infatti, la mortalità negli studi che arruolano pazienti in maniera consecutiva è molto più alta rispetto a studi con pazienti selezionati per EP (dal 10% al 2.5%). Tra questi menzioniamo uno studio di 1302 pazienti inclusi da un pool di 5 studi clinici di EP in cui si registrano 19 decessi per EP, altri 11 decessi per morte immediata, mostrando quindi una mortalità globale di EP solo del 2-3%.³⁴

CONCETTO DI MTV PROVOCATA, NON PROVOCATA, ASSOCIATA A NEOPLASIA

Le manifestazioni di MTV possono essere distinte in malattia provocata o non provocata in base alla presenza o all'assenza di fattori di rischio scatenanti all'episodio trombotico. Distinguiamo la malattia provocata quando è presente un fattore di rischio ambientale sia esso transitorio o permanente; in caso contrario la malattia è non provocata.³⁵ Il fattore di rischio permanente più importante associato a MTV è la presenza di una neoplasia attiva. Vista l'elevata incidenza e ricorrenza questa categoria viene studiata a parte definendola MTV associata a neoplasia.³⁶

Questa classificazione ha importanti implicazioni sulla prognosi. Infatti da essa dipende la durata della terapia e il rischio di recidiva.³⁷

MTV provocata

La MTV è provocata se è presente un fattore di rischio scatenante la trombosi. I fattori di rischio si distinguono in transitori o permanenti.³⁸

Un fattore di rischio transitorio è un fattore che può causare un evento tromboembolico e può essere rimosso o ha una durata limitata: ad esempio un intervento chirurgico maggiore o una terapia estroprogestinica che può essere interrotta immediatamente. Si definisce invece permanente un fattore di rischio cronico come una malattia autoimmune oppure un'infezione cronica.³⁸⁻⁴⁰

La differenza tra fattore di rischio transitorio e permanente è importante: un fattore di rischio transitorio scompare nel futuro della vita dei pazienti, e ciò comporta una migliore prognosi per loro nei termini di recidiva di rischio trombotico.

La divisione tra fattore di rischio transitorio e permanente non è sempre netta, in quanto a volte il fattore scatenante si riduce senza risolversi completamente come può accadere a seguito di un evento ischemico cerebrale, oppure è fluttuante come una malattia infiammatoria cronica.

A volte troviamo soggetti che hanno un fattore di rischio permanente a cui si aggiunge un fattore di rischio transitorio come una frattura in un soggetto con neoplasia, e ciò può comportare un sinergismo di rischio che produce più frequentemente primi eventi ed eventi successivi di MTV.⁴¹

Per stimare la prognosi di ricorrenza di malattia è importante distinguere i fattori di rischio transitori in maggiori e minori.⁴²

I fattori di rischio transitori maggiori sono quelli più strettamente associati al fenomeno trombotico: come un intervento in anestesia generale che dura più di trenta minuti o l'ospedalizzazione di un soggetto con immobilizzazione a letto per più di tre giorni.

I fattori di rischio transitori minori provocanti la malattia tromboembolica sono ad esempio la terapia ormonale estro-progestinica, la gravidanza ed il puerperio, gli infortuni alle gambe con immobilizzazione per almeno tre giorni.⁴²

CATEGORY OF TRANSIENT RISK FACTOR	EXAMPLES OF RISK FACTORS
Major	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with general anesthetic for ≥ 30 minutes • Admission to hospital for an acute illness with confinement to bed for at least 3 days
Minor	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with general anesthetic for < 30 minutes • Admission to hospital with an acute illness for less than 3 days • Confined to bed out of hospital for at least 3 days with an acute illness • Hormonal therapy • Pregnancy or the puerperium • Leg injury associated with reduced mobility for at least 3 days

immagine 1

Il sesso femminile è più frequentemente associato ai fattori di rischio minori, mentre non ci sono differenze tra i fattori di rischio legate all'età o all'indice di massa corporea.³⁷

Il rischio di recidiva in pazienti con evento trombotico provocato da un fattore di rischio

transitorio, avvenuto nei tre mesi precedenti, è molto più basso rispetto a quello associato ad una malattia non provocata o provocata da un fattore di rischio persistente. Tra i soggetti con MTV provocata quelli associati a fattori di rischio transitori maggiori hanno un minor rischio di ricorrenza.

Una conseguenza importante dal profilo terapeutico è che i pazienti con primo evento di MTV con fattori di rischio permanenti, avendo un elevato rischio di recidiva, sono ideali candidati a rimanere con una terapia anticoagulante a vita, se il rischio emorragico lo permette.⁴²

MTV cancro associata

La presenza di una neoplasia attiva induce un aumento della produzione di fattori pro-coagulanti, aumentando il rischio di MTV di sette volte.⁴³

Si definisce cancro attivo qualsiasi neoplasia che non è guarita.

La guarigione effettiva è definita dalla presenza di un intervallo libero da malattia adeguato. Questo valore non è standardizzato ma varia in base al tipo di trattamento, chirurgico o meno, e al tipo e allo stadio neoplastico.⁴¹

I meccanismi protrombotici legati alla MTV cancro associata sono multipli: le cellule neoplastiche producono fattore tissutale, l'apoptosi delle cellule tumorali produce "microparticles" spesso ricche di fattore tissutale o di altri procoagulanti, i tumori estesi inducono danno vascolare ostruttivo meccanico; le neoplasie attive sono spesso associate a ridotto movimento e ad allettamento, ed infine trattamenti chemioterapici sono spesso trombogenici. Ancora la modalità di trattamento può includere l'uso di cateteri venosi centrali che promuovono nel tempo la formazione di trombi.

Una iniziale considerazione di rilievo clinico è che la MTV associata alle neoplasie è un critico determinante di morbilità e di mortalità in questo setting di pazienti. Un evento di MTV può frequentemente essere la prima manifestazione di una neoplasia occulta o frequentemente si verifica entro sei mesi dalla diagnosi di una neoplasia. Un vasto studio di popolazione di soggetti affetti da neoplasia ematologica o solida con diagnosi da almeno due anni riscontra la presenza di un episodio trombotico nel due per cento dei soggetti in esame. Il tasso di incidenza massima viene riscontrato nei soggetti con una malattia metastatica o con neoplasia del pancreas o del colon.^{43,44} Anche il grado tumorale influenza

il tasso di incidenza della trombosi: pazienti con una neoplasia di alto grado hanno un rischio più elevato. Inoltre il rischio trombotico è maggiore in pazienti a cui è stata diagnosticata da poco la malattia o in quelli che hanno appena iniziato il trattamento, mentre si riduce al regredire della neoplasia.^{45,46}

Il rischio di ricorrenza in soggetti con MTV associata al cancro è differente da soggetto a soggetto. Secondo lo score di Olmsted County il rischio è aumentato nei soggetti di sesso femminile, con neoplasia polmonare e con un pregresso episodio trombotico, è ridotto per la presenza di una neoplasia alla mammella o una bassa stadiazione neoplastica TNM1.^{35,47} I soggetti con neoplasia attiva hanno un rischio di recidiva maggiore rispetto a quelli con MTV provocata e a chi ha una MTV non provocata.

MTV non provocata

Si definisce MTV non provocata tutte le volte che si riscontra un fenomeno tromboembolico senza che si identifichino fattori scatenanti.^{41,48,49}

In questi pazienti il rischio di recidive è del 10% nel primo anno, del 25 % nel quinto anno e raggiungono il 36 % a dieci anni dalla sospensione dell'anticoagulante. Per questi pazienti è spesso presa in considerazione la terapia anticoagulante a tempo indeterminato, se coesiste un ridotto rischio di sanguinamento.

Recidiva di MTV

Gli elementi ed i fattori di rischio associati alle recidive di MTV sono meno noti, meno studiati, e frequentemente sono differenti da quelli che inducono primi eventi di MTV.

È essenziale avere ben chiaro che il profilo di rischio per le recidive è nettamente differente dal profilo di rischio per i primi eventi (spesso etichettato come "paradosso delle recidive").

Due fattori di rischio "non transitori" sono associati ad un aumento delle recidive, e sono rappresentati dalla presenza di sesso maschile e da un primo evento di MTV unprovoked.

Pertanto, se un primo evento di MTV è stato associato ad un fattore scatenante maggiore transitorio (chirurgia di durata > 30 minuti) il rischio di recidiva sarà ridotto, mentre se i pazienti hanno invece fattori di rischio persistenti avranno una aumentata possibilità di ricorrenza di MTV.

Quindi si è osservato che nei pazienti con malattia non provocata è un rischio di recidiva aumentato di più di due volte rispetto ai pazienti con malattia provocata.⁴²

Un altro fattore utile per stratificare il rischio di recidiva è rappresentato dai valori plasmatici del D-dimero misurato a distanza di un mese dalla sospensione della terapia.⁴²

Il sesso maschile aumenta il rischio di recidiva di una volta e mezzo rispetto al sesso femminile, mentre un D-dimero maggiore dei valori normali (>250 ug/L) raddoppia il rischio di recidiva.

Altri fattori importanti sono l'iperpigmentazione e l'edema della gamba, un BMI maggiore 30 kg/m².³⁵

Ageno ed altri Autori ha confrontato il rischio di recidiva per MTV tra le tre categorie sopracitate, ed ha concluso che la MTV provocata da fattori permanenti ha il rischio di recidiva maggiore.

Analizzando i dati derivati dallo studio GARFIELD-VTE con un follow-up di dodici mesi, ha confermato che i pazienti con rischio maggiore sono quelli con malattia provocata da fattori di rischio permanenti, come la malattia cancro associata, mentre il rischio di recidiva risulta essere minore e comparabile tra loro nelle altre due categorie. La mancata differenza del rischio di recidiva tra soggetti con malattia non provocata e provocata viene spiegata dal fatto che chi ha una MTV non provocata riceve una terapia per almeno 12 mesi. La sovrapposizione di una terapia anticoagulante di lunga durata per i due gruppi è ritenuta essere responsabile della mancata differenza nel rischio di recidiva. È da sottolineare, però, che nei soggetti con MTV provocata da fattori di rischio transitori minori è raccomandata una terapia anticoagulante di lunga durata, in quanto questa categoria è associata ad un alto rischio di recidiva. Infatti, molti pazienti in questo sottogruppo rimangono in terapia a tempo indeterminato.

Questi risultati sono in accordo con le ultime linee guida ESC (European Society of Cardiology) secondo le quali i pazienti con MTV non provocata e MTV provocata da fattori di rischio transitori minori hanno lo stesso rischio di ricorrenza a lungo termine che varia dal 3-8% l'anno.^{37,50-52}

(B) Recurrent VTE

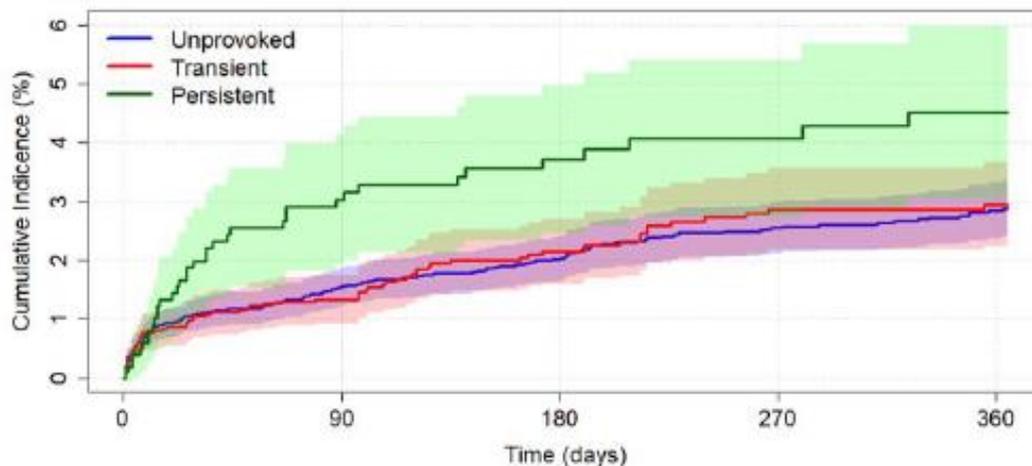


immagine 2

IL RUOLO DELLE TROMBOFILIE NELLA MTV

La trombofilia è caratterizzata dalla presenza di uno stato protrombotico che comporta la tendenza a formare i coaguli di sangue e può avere come bersaglio il distretto venoso, più raramente quello arterioso, od entrambi. Possiamo distinguere le forme ereditarie, geneticamente determinate, da quelle acquisite.⁵³

Tra le trombofilie ereditarie le mutazioni più comuni riguardano il fattore quinto di Leiden (FVL), che interessa il 5% della popolazione di origine europea, e la mutazione della protrombina (PT G20210A), che interessa 2% della popolazione. I soggetti, possono mostrare queste mutazioni in forma eterozigote, cioè avere un solo allele mutato, o omozigote, avendo due anomalie alleliche sullo stesso gene.⁵⁴

Esistono altre trombofile su base genetica che sono meno comuni come il deficit di antitrombina (AT), il deficit di proteina C (PC) ed il deficit di proteina S (PS).⁵⁴

Una rilevante trombofilia acquisita è la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.⁵⁴

La capacità di individuare questi difetti sta aumentando, e rispetto ai decenni precedenti ci sono pochi dati che supportano l'utilità clinica di eseguire a tappeto test per la diagnosi di trombofilia nella gestione della MTV.⁵⁵

Inizialmente si pensava che alcuni difetti permettessero di stratificare il rischio di recidiva e potessero aiutare il clinico a decidere quali pazienti avrebbero potuto beneficiare di un trattamento antitrombotico a lungo termine.^{38,55}

In verità questi test sembrano avere un valore predittivo significativo ma potrebbero condurre a conclusioni erranee se gli venisse attribuito un peso eccessivo.⁵³ Per queste ragioni molti ricercatori minimizzano il ruolo dei test per lo screening delle trombofile, e ad oggi non ci sono ancora test validati per le linee guida.^{53,55,56}

È importante ricordare che l'evento tromboembolico è dovuto ad una combinazione di diversi fattori di rischio; quindi, la trombofilia può contribuire alla formazione del coagulo senza essere la sola responsabile dell'evento. Ci sono persone che hanno mutazioni, ex lo stato in eterozigosi per il FVL, ma non svilupperanno mai un evento trombotico.⁵⁴ L'approccio clinico sui pazienti di cui abbiamo dati di presenza di trombofilia isolata (mutazione per FV, mutazione per protrombina, presenza di anticorpi antifosfolipidi) o combinata (doppia eterozigosi per FV a FII, anticorpi antifosfolipidi e FVL) consiste nel consigliare in alcuni casi una durata prolungata di terapia antitrombotica in pazienti con forme reversibili di MTV, nel pianificare una terapia antitrombotica di durata indefinita nelle forme non provocate di MTV, o di attuare, in soggetti portatori di tali condizioni, particolari precauzioni in periodi della vita in cui si è costretti a prolungata immobilizzazione o in altre fasi di vita (gravidanza, puerperio).

Trombofilie geneticamente determinate

Sono descritte molte trombofilie, e sono in via di caratterizzazione nuove mutazioni, riconoscendo che la loro identificazione è un terreno di ricerca molto attivo. Le mutazioni più comuni ricercate per gli screening delle trombofilie su base genetica sono la presenza del fattore V di Leiden (FVL) e la mutazione della protrombina PT G20210A. Altri difetti più rari ma più gravi sono il deficit dell'antitrombina (AT) e il deficit della proteina C e S (PC e PS).⁵³

L'eterozigosi per FVL è la mutazione più comune in Europa con una frequenza nella popolazione caucasica che varia dal 4% al 6%.^{57,58} Questa mutazione porta ad un aumento della resistenza alla degradazione del cofattore V assemblato nel complesso protrombinase

da parte della proteina C attivata. Questa degradazione è importante nel bloccare la formazione del coagulo perché inibendo l'attività del complesso protrombinase si riduce la generazione di trombina ed di conseguenza la produzione di fibrina.⁵⁷

Prendendo in considerazione i soggetti caucasici che hanno avuto un primo episodio tromboembolico, la presenza in eterozigosi di FVL varia dal 12% al 20%. Il rischio relativo di incidenza di MTV è circa del 4 % e il rischio di ricorrenza è aumentato di una volta e mezzo.^{59,60}

Questo dimostra che è inutile ricercare il deficit FVL nella popolazione generale o in pazienti non selezionati con pregressa trombosi. Infatti solo l'11% dei pazienti con mutazione eterozigote del FVL svilupperanno un evento tromboembolico, la maggior parte dei soggetti non svilupperà la malattia.⁶¹

Inoltre l'aumento del rischio di recidiva di una volta e mezzo non è sufficientemente significativo per influenzare le decisioni mediche in merito alla durata della terapia anticoagulante.^{53,61}

L'eterozigosi per la mutazione PT G20210A è la seconda trombofilia ereditaria più comune dopo il FVL. Essa interessa il 2% della popolazione bianca e fino al 6% dei soggetti che hanno avuto un primo episodio trombotico.^{60,62} Consiste in una mutazione del gene nella regione non tradotta in posizione tre primo (3'), questo porta all'aumento della trascrizione dell'mRNA e conseguentemente ad un aumento della sintesi proteica di protrombina del 30% circa.⁶³

La più elevata concentrazione di protrombina associata alla presenza di questa mutazione aumenta di circa tre volte il rischio tromboembolico nel singolo individuo, mentre non è stato dimostrato alcun aumento significativo del rischio di recidiva.^{53,60,62}

Analogamente alla mutazione per il FVL non ci sono indicazioni per uno screening nella popolazione generale per il deficit PT G20210A visto che la maggior parte dei soggetti con la mutazione non svilupperà un episodio trombotico.

Questa mutazione non dovrebbe essere neppure valutata per prendere in considerazione la durata della terapia anticoagulante, in quanto la sua presenza non ha rilevanza per il rischio di recidiva.⁵³

L'omozigosi del FVL e del PT G20210A è una anomalia genetica molto meno comune e rappresenta circa 1% dei pazienti con trombosi.⁶⁴ Vista la sua bassa incidenza è difficile stimare il rischio di MTV ad essa associata.

Una recente metanalisi stima un “*odd ratio*” di 6.7 volte per il primo episodio trombotico in un paziente con omozigosi per PT G20210A e di 11 volte in caso di omozigosi per il FVL.⁶⁰ Nonostante l’aumento del rischio di MTV nei pazienti con omozigosi, il rischio assoluto di MTV è ancora sufficientemente basso, per cui i pazienti non dovrebbero essere sottoposti a screening di routine.⁶⁵

Il deficit degli anticoagulanti naturali AT-III, PC e PS.

Queste condizioni sono causate da una moltitudine di differenti mutazioni nei tre geni che ne inducono una ridotta sintesi o una ridotta funzione (“*loss of function mutations*”). Quindi questi test genetici sono utilizzabili più difficilmente.⁵³

La mancanza di AT è stata la prima trombofilia ereditaria ad essere stata diagnosticata. Essa ha un *odd ratio*, parametro statistico che misura il grado di correlazione tra un fattore di rischio e lo sviluppo di un primo episodio tromboembolico, stimato di 14: fortunatamente la carenza di ATIII è la trombofilia meno comune, con una prevalenza nella popolazione generale che varia dallo 0.02% allo 0.2%.⁶⁶

Il deficit di PC ha un *odd ratio* di 7,5 e la sua prevalenza nella popolazione è dello 0,2%-0,4%; mentre il deficit di PS ha un *odd ratio* di 5.4 con una prevalenza dello 0.03%-5%.⁶⁶

Tra i pazienti con MTV il deficit AT è correlato ad un importante rischio di recidiva con un *odd ratio* di 3.6, a confronto con un *odd ratio* di 2.9 di PC, mentre il deficit di PS non sembra aumentare il rischio di recidiva.^{53,66}

Un'altra anomalia della coagulazione che potrebbe esser presa in considerazione nello studio della gestione della durata terapeutica dell'anticoagulante post MTV è il Fattore VIII della coagulazione (FVIII). Elevati livelli di FVIII sembrano aumentare il rischio tromboembolico, tali livelli si definiscono elevati se superano il novantesimo percentile del range di valori del soggetto adulto o se superano i 230 IU/dL. Ad oggi è difficile sapere come valutare il rischio di recidiva in base ai valori del FVIII. Pertanto, questo parametro, ad oggi non può essere utilizzato nel valutare il rischio di recidiva del singolo individuo.^{67,68}

La presenza delle diverse forme di trombofilia su base genetica rappresenta un fattore di

rischio per l'insorgenza di primo episodio di MTV e in alcuni casi può influire sul rischio di ricorrenza. Quindi esistono delle trombofilie che sono correlate in maniera minore alla MTV come le forme in eterozigosi del FVL o PT G20210A (che in questo elaborato verranno chiamate trombofilie minori), altre, invece, come le carenze di AT, PC, PS o le forme in omozigosi per FVL e PT G20210A (trombofile maggiori) hanno un impatto maggiore su questi eventi trombotici.

Gravidanza e trombofilia

La gravidanza nei mesi di gestazione, il puerperio e la riproduzione assistita aumentano il rischio di incorrere in MTV. In aggiunta a ciò, la storia clinica pregressa di complicanze placentari come aborti fetali ricorrenti, morti neonatali ricorrenti, preeclamsia, ritardo di crescita intrauterino e distacco placentare precoce comporta un extra-rischio per eventi trombotici, e deve essere sempre richiesta al momento delle visite ambulatoriali per la presa in carico di una donna in gravidanza ⁶⁹

Riguardo alla rilevanza delle trombofilie genetiche, uno studio recente ha fornito una stima della frequenza degli episodi MTV in gravidanza, dimostrando un rischio dal 2% al 3% nei soggetti con omozigosi ed eterozigosi per FVL e il deficit di AT ^{70,71}

Sembra esserci un sinergismo tra i livelli estrogenici e le trombofilie genetiche che porta ad un rischio trombotico maggiore della somma dei due fattori.

Prendiamo ad esempio le gravide con trombofilia per il deficit AT con valori compresi tra 40% e 60% (vn da 80% a 120%): in esse il rischio di MTV ante partum è incrementato dal 6% al 9%.⁷⁰

La cautela nell'interpretazione di questi dati è necessaria, in quanto lo stato gravidico di per se abbassa circa del 20% i valori di AT del singolo individuo (riscontro più frequente nelle gravidanze in cui le gestanti hanno alterazioni pressorie)⁷² per cui la conferma di trombofilia per deficit di anticoagulanti (ATIII, PC, PS) deve essere confermata anche a distanza di qualche mese dal parto avvenuto.

Molti autori indicano che il rischio assoluto di trombosi in gravidanza sia aumentato rispetto alla popolazione generale e si attesti circa al 16%.⁷¹

Come linea operativa in gravidanza, sommando il contributo di una storia familiare positiva per MTV, le informazioni sulla genetica delle trombofilie maggiori e minori, alcune società

scientifiche raccomandano: di fare profilassi ante- e postpartum in alcune gravide (deficit di ATIII o di Proteina C con storia familiare di MTV), di fare profilassi solo post-partum se presente carenza di proteina S, di non fare la profilassi qualora vi sia presenza isolata di eterozigosi per FVL, per mutazione di protrombina G20210, o di doppia eterozigosi per queste due mutazioni.

Diagnosi di Trombofilia

La diagnosi di varie forme di trombofilia si ottiene a seguito di esami diagnostici ematochimici. Questi test permettono di: I. identificare singole mutazioni genetiche, II. misurare la quantità delle proteine della coagulazione, III. ricercare alcuni anticorpi quali gli anticorpi anti-fosfolipidi.⁶⁹

I tests sopracitati per la trombofilia dovrebbero essere prescritti da esperti che valutano la loro appropriatezza diagnostica (indicando chi deve essere sottoposto al test e chi non deve essere sottoposto al test) ed interpretano correttamente il risultato (per esempio con questa informazione devi assumere un farmaco, oppure per particolari condizioni devi assumere un farmaco).⁷³

Importante è anche valutare il timing del test. Esso può essere temporaneamente o falsamente anomalo se il campione da esaminare è stato prelevato in prossimità di un evento trombotico o durante l'uso di specifici anticoagulanti (eparina ev, anticoagulanti per os tradizionali).

Questo implica la necessità di dilazionare l'esame (dopo avere interrotto settimane i farmaci anticoagulanti per 2-3) o di ripetere gli esami a distanza di tempo per confermare il risultato del primo test (richiesto per la conferma della presenza di anticorpi antifosfolipidi) e quindi permettere la diagnosi. È anche importante ricordare che i pazienti potrebbero avere una tendenza acquisita o ereditaria a formare coaguli anche se specifici test non rilevano alcuna anomalia.⁶⁹

Non esiste un consenso generale che stabilisca chi deve essere sottoposto ai test diagnostici per la trombofilia per molteplici scenari clinici. Questo forse è dovuto alla mancanza di casistiche ben fenotipizzate di popolazioni a rischio con dati prospettici su eventi clinici in relazione alla presenza o assenza di trombofilie.⁵⁵

È più facile individuare chi dovrebbe essere escluso dall'esame: gli esperti concordano sul fatto che il test non dovrebbe essere effettuato in pazienti non selezionati.⁵⁵ Altre categorie che non dovrebbero essere sottoposti a test diagnostici per trombofile sono i soggetti con MTV non provocata, o soggetti con MTV localizzata in sedi insolite o particolarmente estesa o soggetti con trombosi ricorrenti nonostante la terapia anticoagulante.⁵⁴

Il test dovrebbe essere preso in considerazione se il suo risultato può influenzare la durata della terapia anticoagulante, se può spiegare la causa della formazione del coagulo o se il risultato può avere delle conseguenze su altri membri della famiglia che non hanno mai avuto un evento trombotico.⁶⁹

La durata della terapia anticoagulante dipende dai fattori di rischio associati alla MTV. Questi sono predittori significativi del rischio di ricorrenza.⁵⁴ Così se un evento trombotico segue un'operazione chirurgica maggiore, si tratta di una trombosi venosa provocata da un fattore di rischio transitorio, il rischio di recidiva è minimo, e la durata della terapia antitrombotica sarà ridotta nel tempo.

La diagnosi di trombofilia su base genetica frequentemente non cambia la prognosi o la durata della terapia con anticoagulanti.^{74,75}

Infatti, se l'evento trombotico non è riconducibile ad alcuna causa - trombosi non provocata- si ha un elevato rischio di recidiva. Un'eventuale diagnosi di trombofilia non altera la prognosi del soggetto che, a causa dell'elevato rischio, richiede già una terapia anticoagulante a lungo termine.⁴²

In questi primi due casi i test per la trombofilia saranno inutili.

Invece se l'evento tromboembolico venoso avviene in soggetti che hanno un fattore di rischio minore: quali estrogeno terapia, terapia ormonale sostitutiva, gravidanza, chirurgie minori ecc. il rischio di recidiva è intermedio: la presenza di una trombofilia genetica "maggiore" potrebbe significativamente cambiare il rischio di recidiva.^{38,76} Questi test possono essere utili anche in altri contesti: se un paziente ha una MTV ma ha anche un elevato rischio di sanguinamento, o se il soggetto è perplesso rispetto alla prospettiva di una terapia anticoagulante per tutta la vita, il test per le trombofilie, e la relativa diagnosi di trombofilia, permette di considerare i vantaggi di una terapia

anticoagulante a fronte di un rischio emorragico maggiore, o può aiutare i pazienti a comprendere la necessità di una terapia a lungo termine.⁵⁴

Inoltre è importante sottolineare che la presenza di una trombofilia minore non aumenta il rischio di recidiva in maniera significativa, quindi può non essere influente sulla scelta della durata terapeutica.⁵⁴

In caso di diagnosi di trombofilia si dovrebbe valutare se estendere il test ai familiari. È pertinente in caso di diagnosi di trombofilie maggiori. Questo potrebbe indurre ad attuare accorgimenti particolari in alcune situazioni, quali interventi chirurgici maggiori, programmazione di una gravidanza, voli in aereo di durata superiore alle 8 ore; od ancora ad effettuare una terapia anticoagulante maggiormente prolungata dopo interventi che richiedono una profilassi antitrombotica, o ad evitare terapie estro-progestiniche o terapie ormonali sostitutive.⁶⁹

Si ricorda infine che una storia familiare positiva per eventi tromboembolici, indipendentemente dalla presenza di trombofilia, aumenta il rischio trombotico di due o tre volte e anche di più se più soggetti hanno avuto un evento trombotico.⁷⁷

Il rischio aumenta ulteriormente se sono presenti anche altri fattori di rischio non geneticamente determinati come l'obesità, il fumo o una terapia estroprogestinica.⁷⁸

A seguito di un evento tromboembolico si prescrive una terapia standard di tre mesi, nei pazienti in cui si ritiene che sia opportuno valutare la presenza di trombofilia, in quanto una diagnosi potrebbe cambiare l'approccio terapeutico, vengono eseguiti una prima batteria di test: il D-dimero, FLV, G20210A, la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticorpi anti-beta2-glicoproteina, lupus anticoagulant [LAC]). Se i test sono negativi o normali si può interrompere la terapia anticoagulante. Dopo quattro settimane, si ripete il D-dimero e si esegue una seconda batteria di test per lo screening delle trombofilie, ripetendo la ricerca del lupus anticoagulant ed effettuando il dosaggio funzionale della Proteina C, della proteina S, dell'ATIII ed il dosaggio antigenico della proteina S.⁵⁴

Trombofilie acquisite – La Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi

La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS) è una condizione di trombofilia acquisita. Essa è definita clinicamente da una serie di eventi trombotici, venosi o arteriosi, o dall'evidenza

di complicanze gravidiche quali: un'anamnesi positiva per la presenza di più di tre aborti spontanei nelle prime dieci settimane gestazionali -avendo escluso quelle dovute ad anomalie cromosomiche fetali, morti fetali e preeclampsia prima della trentaquattresima settimana. A questa sintomatologia clinica si associa la positività laboratoristica per la presenza di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) che comprendono la ricerca di livelli elevati di anticorpi anticardiolipina, di anticorpi anti- β 2glicoproteina e di anticorpi per lupus anticoagulant (LAC).⁷⁹

La combinazione di alti titoli per LAC, per anticorpi anti-cardiolipina (aCL) e per anticorpi anti- β 2glicoproteina permette di avere una singola, una doppia od una triplice positività per presenza di aPL.

La APS è frequentemente diagnosticata a seguito di una malattia autoimmune: alcuni pazienti sono affetti anche da lupus eritematoso sistemico (30%), altri da artrite reumatoide, altri da sclerosi sistemica o da altre malattie autoimmuni.⁸⁰ Gli studi sulla APS sono limitati. La APS si diagnostica per la presenza di eventi trombotici o complicanze gravidiche associati alla positività per aPL, così come da definizione.⁸¹ Oltre a queste manifestazioni cliniche patognomoniche per la APS esistono altre modalità di espressione di malattia che vengono definite "*non-criteria*" quali: trombosi venosa superficiale, trombocitopenia, microangiopatia renale, affezioni alle valvole cardiache, livedo reticularis, emicrania, corea e convulsioni.⁸²

A complicare maggiormente il quadro diagnostico è l'esistenza di una forma di APS sieronegativa: ovvero soggetti che hanno i criteri clinici o i non-criteri di APS ma non hanno la positività agli aPL.⁸⁰

La variante più grave della sindrome APS è la sindrome anti-fosfolipidi catastrofica (CAPS). Consiste in una trombosi diffusa che coinvolge diversi organi in un breve intervallo di tempo.⁸³

Esistono degli *scores* che possono aiutare nella gestione clinica. Tra questi ricordiamo aPL-S che stima il rischio di eventi clinici correlati a APS e ad altre malattie autoimmuni in relazione alla presenza di aPL, o il GAPSS uno score clinico che include la positività per aPL e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolari utili a predire il rischio tromboembolico. Comunque, questi scores non sono adeguati per progettare il trattamento per un singolo soggetto.^{84,85}

Gli aPL comprendono tre differenti anticorpi aCL, β 2GPI e LAC: nei primi due l'antigene è noto. L'aCL ha come antigene una glicoproteina plasmatica (β 2GPI) complessata con un fosfolipide (la cardiolipina), gli anti- β 2GPI riconoscono la glicoproteina non complessata. Questi due anticorpi vengono valutati con test di tipo quantitativo. Il LAC viene rilevato tramite un test di tipo qualitativo.^{86,87}

Gli aPL si considerano positivi se risultano sopra al novantanovesimo percentile in due esami ripetuti a distanza di dodici settimane. Questo lasso di tempo è importante perché esistono molte condizioni che possono influenzare la loro concentrazione.⁸⁸ Molti esperti ritengono che anche un titolo anticorpale medio alto (40-80 unità) sia sufficiente per considerare un test sierologico clinicamente rilevante, ma non è chiaro come considerare i soggetti che hanno livelli anticorpali al di sotto del *cut-off* di 40 unità ma ancora al di sopra della norma.^{89,90}

È importante sottolineare che la prevalenza di aPL nella popolazione è dell'1%-5%, ma gli anticorpi dovrebbero essere misurati solo in soggetti a rischio di APS. Ovvero coloro che hanno meno di cinquant'anni, con pregresso evento tromboembolico non provocato di tipo arterioso o venoso, con un trombo in un sito anomalo, in chi ha trombosi ricorrenti o complicanze in gravidanza associate o meno a malattie autoimmuni sistemiche.^{89,91} Confrontando pazienti con positività anticorpale per aPL che hanno avuto un primo episodio di MTV, la recidiva di malattia è maggiore in chi ha completato e poi interrotto la terapia anticoagulante rispetto a chi continua la terapia. Ma in molti di questi studi non viene specificato se l'evento iniziale è un evento trombotico arterioso, un evento trombotico venoso, ed in quest'ultimo caso se esso è provocato o meno. Questo è importante perché la MTV provocata ha un rischio di ricorrenza a priori inferiore rispetto alla MTV non provocata; pertanto, la scelta della terapia antitrombotica e la posologia della terapia antitrombotica possono essere potenzialmente diverse tra le tre forme.⁹² Nella valutazione del rischio di recidiva è importante prendere in considerazione il profilo anticorpale aPL. Pazienti con più di una positività per gli aPL (ex una doppia o tripla positività) hanno un rischio maggiore di recidiva di MTV rispetto a chi ha una singola positività; quelli con maggior rischio sono i tripli positivi.^{92,93}

In caso di primo evento tromboembolico non bisogna ricercare gli aPL; bisogna comportarsi secondo quanto riportato nelle linee guida in occasione di un primo episodio di MTV. In

caso di sospetto per APS per trombosi ricorrenti o malattia autoimmuni preesistenti la ricerca di aPL è giustificata.

Ad oggi la APS si tratta con eparina a basso peso molecolare e successivamente con gli antagonisti della vitamina K (VKA) mantenendo l'INR tra 2.0-3.0, mentre gli anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs) al momento non sono consigliati in quanto in studi testa a testa con i VKA i DOACs sono risultati meno efficaci.⁸¹

Inoltre la recidiva di malattia tromboembolica è maggiore in chi ha un INR inferiore a 3.0, quindi mantenere un INR tra 2.5-3.5 sembra prevenire il rischio di recidive.^{81,94}

Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi catastrofica- CASPS

La CAPS è un sottotipo di ASP caratterizzata da multipli eventi occlusivi cardiovascolari che interessano i piccoli vasi di diversi organi e tessuti in un breve intervallo di tempo.⁹⁵ La CAPS è una complicanza rara che interessa circa 1% dei soggetti con APS.⁸⁰ Secondo molti ricercatori la CAPS è scatenata da fattori precipitanti quali: infezioni, interventi chirurgici, neoplasie maligne, contracccezione ormonale, puerperio, interruzione di terapia anticoagulante o terapia con VKA con un INR subottimale (INR <2), traumi e lupus eritematoso sistemico.^{83,96}

È stato studiato il profilo anticorpale degli aPL nei soggetti con CAPS, e si è evidenziata una maggior prevalenza di soggetti "triplici positivi". Infatti, confrontando due gruppi di soggetti con APS nel gruppo in cui soggetti avevano la tripla positività anticorpale la percentuale di sviluppare una CAPS era dell'8% mentre era del 2.9% nei non tripli positivi.⁹⁶ Clinicamente la CASPS consiste, come già detto, in un fenomeno trombotico diffuso che interessa in particolare organi importanti quali rene, polmone, cervello, cuore e cute.⁸³ È una patologia rara quindi non ci sono studi caso-controllo randomizzati utili a stilare delle linee guida.

Ad oggi la terapia per la CAPS è la tripla terapia associata o meno alle immunoglobuline⁹⁶ La tripla terapia consiste nell'associazione di eparina, corticosteroidi (metilprednisone 500-1000 mg/die), plasmferesi, a cui si possono aggiungere endovena le immunoglobuline (IVIG 1g/kg per 3 giorni). La tripla terapia associata o meno alle IVIG porta ad una sopravvivenza del 67%, causando conseguentemente la caduta della mortalità della CAPS dal 50 % al 33%.^{83,97}

La risposta clinica della tripla terapia è efficace ma più lenta della risposta della tripla terapia associata alle IVIG. Infatti, chi viene trattato con tripla terapia e IVIG ha un ricovero più breve e necessita di un minor numero plasmaferesi, ma non risulta ci siano differenze per quanto riguarda la sopravvivenza.⁸³

Il Gruppo sanguigno ABO

Tra i fattori di rischio per la MTV bisogna considerare anche il gruppo sanguigno. Esso rientra tra le trombofilie genetiche: o meglio, il singolo gruppo sanguigno è implicato nello sviluppo di numerose malattie, tra cui la MTV.

Con gruppo sanguigno ABO si fa riferimento alla presenza di alcuni tra antigeni espressi sulla superficie dei globuli rossi, ma anche su altre cellule.⁹⁸

Sulla membrana esterna del globulo rosso è espressa la catena antigenica H sulla quale possiamo trovare l'N-acetil-galattosammina (in caso di gruppo A), il D-galattosio (gruppo B), entrambi (gruppo AB) o solo la catena H (gruppo zero).⁹⁹

Questo sistema antigenico è espresso in altri tessuti come l'endotelio e in altre cellule come le piastrine ed i neuroni. Per questo il sistema ABO è da studiare nelle trasfusioni sanguigne ma anche in altri contesti come nei trapianti d'organo ed negli impianti di tessuto.¹⁰⁰

Il gruppo sanguigno influenza l'emostasi a vari livelli, a causa della stretta relazione tra il gruppo ABO e il Fattore di Von Willebrand (vWF).¹⁰⁰

I soggetti di gruppo 0 hanno i livelli di vWF più bassi del 25% a confronto con soggetti di gruppo diverso, non-0. Tra i non-0, il gruppo AB ha il più alto livello di vWF seguito dal B e poi dall'A. Il livello di vWF più basso in assoluto si registra per un gruppo sanguigno raro, fenotipo Bombay, caratterizzato dalla incapacità di produrre e quindi di esporre l'antigene H.¹⁰¹

Non si conosce esattamente quale sia il meccanismo che porti alla diminuzione del vWF. L'ipotesi più accreditata è che il sistema ABO influenzi la clearance del vWF, riducendone l'emivita. Sembra che il gruppo sanguigno 0 aumenti la suscettibilità alla degradazione del vWF da parte della metalloproteasi ADAMTS13.

Si dimostra che c'è una maggior proteolisi del vWF nel gruppo 0 rispetto ai gruppi non-0.^{102,103}

Per questo meccanismo il gruppo 0 sembra essere meno correlato alla MTV. In alcuni studi

si osserva che i soggetti con gruppo sanguigno 0 avevano una minor frequenza di MTV a confronto con il gruppo di controllo, il rischio rimane significativo anche aggiustando i due gruppi per gli altri fattori di rischio.¹⁰⁴

È anche importante notare che la combinazione di una trombofilia quale l'eterozigosi per il FVL, e l'appartenenza ad un gruppo sanguigno diverso dallo zero, si associa ad un aumento del rischio tromboembolico maggiore della semplice addizione dei singoli fattori.¹⁰⁰

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO IN PAZIENTI CON MTV - scores, algoritmi diagnostici, predittori multiparametrici.

La MTV è ricercata più frequentemente che nel passato forse a causa di una maggior conoscenza della malattia o per l'aumentata disponibilità di esami diagnostici non invasivi.¹⁰⁵

Per questo motivo sono stati sviluppati degli scores predittivi in grado di valutare il rischio di MTV. Gli scores predittivi o pre-test, vengono associati ad indagini non invasive di diagnostica per immagine o ad altri approfondimenti diagnostici per escludere o confermare la presenza di malattia.¹⁰⁶

In un soggetto a basso rischio di MTV con negatività ai test di approfondimento diagnostico, possiamo escludere con certezza la presenza di malattia, mentre una positività, potrebbe essere sufficiente per iniziare la terapia anticoagulante. Una volta diagnosticata la MTV sarà importante anche stratificare il rischio di mortalità correlata o meno all'EP per scegliere la terapia più appropriata.¹⁰⁷

[Esami predittori o pre-test](#)

Ricerca segni di EP in tutti i soggetti con dispnea e dolore toracico, potrebbe portare all'esecuzione di indagini non necessarie e ad un'elevata spesa sanitaria. La prima cosa che dev'essere valutata è la probabilità clinica di malattia.¹⁰⁷

Questa viene stimata attraverso alcuni scores diagnostici che prendono in considerazione la presentazione clinica ed i fattori di rischio per MTV, ma è importante ricordare che il 40% dei soggetti con EP non hanno fattori di rischio predisponenti.¹

Gli scores predittivi sono fondamentali per inquadrare il soggetto ed inserirlo all'interno di categorie differenti a seconda della probabilità di malattia pre-test. Inoltre, aiutano ad interpretare l'esito degli esami successivi, effettuati allo scopo di diagnosticare e trattare correttamente la malattia.¹⁰⁸

Il PERC -Pulmonary Embolism Rule-out Criteria- è un punteggio che è stato sviluppato per i pazienti che accedono in pronto soccorso. Questo punteggio valuta alcuni parametri con i quali si può escludere la presenza di EP, senza che sia necessario alcun approfondimento diagnostico.¹⁰⁷

Nel PERC si considerano otto variabili significativamente non associate ad EP. Tra queste troviamo: l'età inferiore ai cinquant'anni, la frequenza cardiaca inferiore ai 100 b.p.m, la SaO₂ maggiore di 94, l'assenza di gonfiore unilaterale agli arti inferiori, l'assenza di emottisi, l'assenza di trauma o chirurgia recente, l'assenza di storia di MTV o di assunzione di terapia ormonale.¹⁰⁹

In caso di negatività clinica e di negatività dei criteri PERC si può escludere con certezza l'EP.¹¹⁰

I punteggi predittori di malattia più utilizzati e validati sono lo score di Ginevra rivisitato, lo score di Wells e le loro relative versione abbreviate.¹¹¹

La positività a questi test quale unico elemento distintivo non permette una diagnosi certa di MTV. Per diagnosticare un episodio di MTV, dobbiamo avere un'alta probabilità ai test predittori associata altresì ad un'alterazione della concentrazione plasmatica del D-dimero.¹⁰⁸

Questi scores sono stati approvati per un'applicazione in un contesto d'emergenza; pertanto, non possono essere utilizzati in pazienti ricoverati.¹¹²

Lo **score di Ginevra** valuta la probabilità che il soggetto sia affetto da EP. In questo score si accredita un punteggio da 1 a 4 a seconda del parametro considerato. vengono presi in considerazione 9 parametri: un precedente episodio di EP o di TVP, una frequenza cardiaca

superiore a 95b.p.m. o compresa tra i 75 e i 94 b.p.m.,un intervento di chirurgia o una frattura nel mese precedente, un episodio di emottisi, una neoplasia in atto,un dolore unilaterale all'arto inferiore, un dolore accentuato alla palpazione agli arti inferiori, un edema dell'arto inferiore,un'età superiore ai sessantacinque anni.¹¹³

In merito allo **score di Wells** esistono due differenti versioni: una che valuta la probabilità di essere affetti da EP e un'altra che considera il rischio di TVP. Nello score di Wells per l'EP vengono valutati parametri simili a quelli considerati dallo score di Ginevra quali: una presenza di segni o sintomi di TVP, un'immobilità o una chirurgia nel mese precedente, un pregresso evento di TVP, un episodio di emottisi, una neoplasia attiva, una frequenza cardiaca superiore a 100 b.p.m. e la presenza alternativa più probabile, che riduce il punteggio complessivo.¹⁰⁹

Nello score di Wells per TVP invece si considerano: una presenza di neoplasia attiva, una paralisi/paresi o una recente immobilizzazione gessata dell'arto inferiore, una chirurgia maggiore, una dolorabilità in corrispondenza del sistema venoso profondo, un edema della gamba, una circonferenza del polpaccio >3 cm rispetto al collaterale, un edema improntabile alla gamba sintomatica, vene superficiali visibili (non varicose) agli arti inferiori, un precedente episodio di TVP, una possibile diagnosi alternativa altrettanto probabile.¹¹⁴

Clinical prediction rules for pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT)							
Simplified Geneva score for PE		Simplified Wells score for PE		Simplified Wells score for DVT		PERC rule*	
Age > 65 years	1	Clinical sign and symptoms of DVT	1	Active cancer (receiving treatment within past 6 months or palliative treatment)	1	Age > 50 years	1
Surgery or fracture previous 4 weeks	1	Immobility/surgery previous 4 weeks	1	Paralysis, paresis or recent plaster immobilisation of the lower extremity	1	Recent trauma/surgery	1
Previous VTE	1	Previous VTE	1	Recently bedridden for 3 days or more, major surgery within 3 months requiring general or regional anaesthesia	1	Prior VTE	1
Haemoptysis	1	Haemoptysis	1	Localised tenderness along distribution of the deep venous system	1	Haemoptysis	1
Active cancer	1	Malignancy	1	Entire leg swollen	1	Oestrogen use	1
Unilateral leg pain	1	Alternative diagnosis less likely than PE	1	Calf swelling at least 3 cm larger than the asymptomatic side	1	Arterial oxygen < 94%	1
Heart rate		Heart rate > 100 beats/min	1	Pitting oedema of the symptomatic leg	1	Heart rate > 100 beats/min	1
75-94 beats/min	1						
> 95 beats/min	2						
Pain on lower leg deep vein palpation or unilateral oedema	1			Previous documented DVT	1	Unilateral leg swelling	1
				Collateral superficial veins (non-varicose)	1		
				Alternative diagnosis at least as likely as deep vein thrombosis	-2	PERC negative	0
						PERC positive	≥ 1
Low	0-1						
Moderate	2-4						
High	≥ 5						
Unlikely	0-2	Unlikely	0-1	Unlikely	< 2		
Likely	≥ 3	Likely	≥ 2	Likely	≥ 2		

PERC = pulmonary embolism rule-out criteria. VTE = venous thromboembolism. * The estimated rate of PE must be low (< 15%). ♦

immagine 3

A seconda del punteggio ottenuto i soggetti vengono inclusi all'interno di categorie differenti in base al rischio di malattia. Se un soggetto risulta indicizzato all'interno di una categoria a bassa probabilità di EP, si stima che nel 10% dei casi potrà essere confermata la diagnosi di EP; invece, se viene indicizzato all'interno di una categoria a moderata probabilità la possibilità di diagnosticare un episodio di EP salirà al 30%; infine tra i soggetti che risultano classificati in una categoria ad alta probabilità di EP la diagnosi verrà posta nel 65% dei casi.¹¹²

D-dimero

Agli scores di Wells e Ginevra deve essere sempre associata la misurazione del D-dimero. La concentrazione plasmatica del D-dimero aumenta in caso di trombosi acuta a causa dell'attivazione simultanea della coagulazione e della fibrinolisi.¹¹⁵

Il D-dimero ha un valore predittivo negativo significativo e valori normali di D-dimero (< 500 µg/L) permettono di escludere la presenza di MTV.¹⁰⁷

Infatti, se in base ai test predittivi (Wells o Ginevra), un paziente rientra in una categoria a bassa probabilità e parimenti presenta valori di D-dimero negativi si può escludere con una certa sicurezza la presenza di MTV, senza la necessità di un approfondimento diagnostico tramite immagini di approfondimento radiografico.¹¹²

Al contrario, il valore predittivo positivo del D-dimero è molto basso. Quindi elevati livelli di D-dimero non permettono di fare diagnosi. Infatti, possono essere riscontrati anche in pazienti con neoplasia attiva, in soggetti ospedalizzati, in chi è affetto da patologie infettive severe o infiammatorie e durante la gravidanza.¹¹⁵

La specificità del D-dimero decresce stabilmente all'aumentare dell'età fino a raggiungere una sensibilità del 10% nei pazienti con più di 80 anni. Pertanto, nei pazienti con più di cinquant'anni si deve considerare il valore del D-dimero aggiustato in base all'età. In questo caso il cut-off del D-dimero non è 500 µg/L ma è pari al valore dato dall'età moltiplicata per 10; ad esempio un soggetto di 70 anni avrà un cut-off di $70 \times 10 = 700$ µg/L.¹¹⁶

Per facilitare il processo diagnostico ci sono degli algoritmi che considerano contemporaneamente sia i parametri clinici che il D-dimero, come accade nell'YEARS. Questo considera tre parametri clinici: la presenza di segni di TVP, l'emottisi e la probabilità di EP, assieme al valore del D-dimero. L'EP può essere esclusa in caso di assenza di sintomatologia clinica e presenza di D-dimero inferiore ai 1000 µg/L oppure in pazienti con uno o più parametri clinici che hanno concentrazioni di D-dimero < 500 µg/L. In tutti gli altri casi, secondo la flow chart YEARS, è necessario approfondire l'iter diagnostico tramite ulteriori esami, in particolare con l'angiografia polmonare e con la tomografia computerizzata CTPA.¹¹⁷

Diagnostica per immagini

CTPA angiografia polmonare con tomografia computerizzata-

L'angiografia polmonare con tomografia computerizzata è la tecnica di scelta nella diagnostica per immagine nei pazienti con sospetta embolia polmonare. Essa permette di vedere le diramazioni delle arterie dell'albero polmonare fino al livello segmentale. Questa tecnica ha una sensibilità del 83% e una specificità 96% nel diagnosticare l'EP.¹¹⁸ Considerando soggetti con bassa o intermedia probabilità di EP la presenza di una CTPA negativa ha un alto valore predittivo negativo. Ma questo risulta solo del 60% se il rischio pre-test è alto. Analogamente il valore predittivo positivo della CTPA è alto nei pazienti con alta probabilità clinica, mentre risulta più basso nei pazienti con bassa probabilità nel pre-test.

Pertanto una CTPA negativa in soggetti con basso o intermedio rischio permette di escludere il rischio di EP, mentre in soggetti ad alto rischio sarebbe opportuno valutare altri parametri prima di escluderla.¹⁰⁷

Questa tecnica è vantaggiosa in quanto disponibile, accurata e validata. Ha un basso tasso di esiti incerti, è rapida ed è utile per la diagnosi differenziale, potendo mostrare anomalie tipiche di altre patologie. Gli aspetti negativi sono invece dovuti all'esposizione a radiazioni ionizzanti e all'utilizzo del mezzo del contrasto (MdC).¹¹⁸

Scintigrafia polmonare

La scintigrafia polmonare è una tecnica di diagnostica per immagine che combina in un unico risultato l'esito di un test di perfusione ed uno di ventilazione. Tramite questa tecnica vi è una minor esposizione a radiazioni. Pertanto, viene utilizzata maggiormente in soggetti giovani, in donne in gravidanza, in soggetti con storie di allergie ai MdC o con grave insufficienza renale.¹¹⁸ Secondo i criteri di PIOPED le scintigrafie vengono classificate in tre categorie: scansione normale (assenza di segni relativi all'EP), scansione ad alta probabilità di EP, scansione non diagnostica. Ad oggi le criticità di questa tecnica risiedono nel fatto che in soggetti con bassa probabilità clinica le scansioni ad alta probabilità non permettono di fare diagnosi di EP. In aggiunta vi è un'alta frequenza di scansioni non diagnostiche che richiedono ulteriori accertamenti.¹⁰⁷

Angiografia

Per diverso tempo la diagnostica per immagine per eccellenza nella diagnostica dell'embolia polmonare è stata l'angiografia, ma adesso questa è meno utilizzata in quanto la CTPA offre una diagnosi di accuratezza simile ma senza essere invasiva.¹⁰⁷ La diagnosi di EP all'angiografia polmonare si basa sull'evidenza di un trombo in arteria visto in due proiezioni, ed appare come un difetto di riempimento o un'amputazione di una branca arteriosa polmonare.

Trombi di piccole dimensioni attorno a 1-2 mm vengono evidenziati tramite un'angiografia a sottrazione digitale che ha un'elevata variabilità diagnostica operatore dipendente. Quest'indagine è invasiva ed associata a complicanze: la mortalità è dello 0.5%, le complicanze maggiori non fatali si aggirano attorno all'1%, mentre le complicanze minori sono intorno al 5%.¹¹⁹

Il Ruolo della **RM** ad oggi non è disponibile nella pratica clinica, a causa di una bassa sensibilità, un alto numero di indagini non conclusive ed una scarsa disponibilità in emergenza.¹⁰⁷

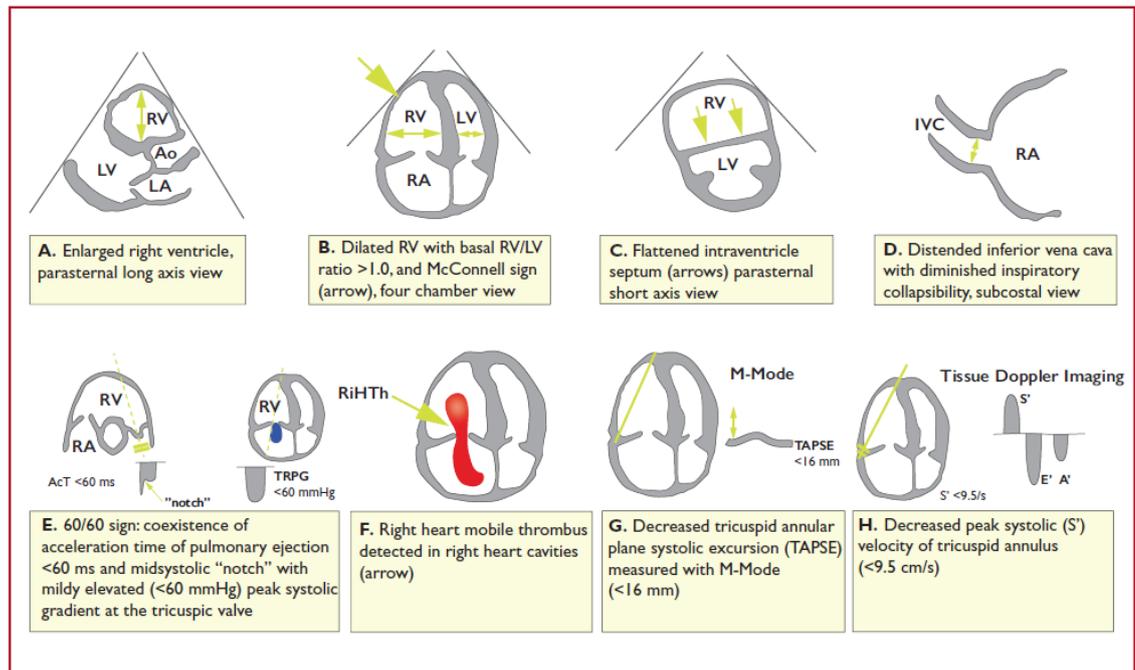
Ecocardiografia

L'EP può portare a sovraccarico di pressione o a disfunzione del ventricolo destro, questo può essere facilmente valutato tramite alterazioni all'ecocardiogramma, anche se ad oggi non abbiamo parametri ecocardiografici specifici per valutare le dimensioni e la funzionalità del ventricolo destro (VD).¹⁰⁸

L'ecografia ha un basso valore predittivo negativo, circa del 40-50%, quindi un risultato negativo non permette di escludere un'embolia polmonare. In aggiunta la presenza di segni ecografici di disfunzione del VD possono non essere dovuti all'EP ma ad altre patologie respiratorie o cardiache.¹²¹

Tra i segni ecocardiografici che andiamo a ricercare vi è la dilatazione del 25% del VD (non specifica) tramite ecocardiogramma transtoracico. Altri segni sono più specifici per l'EP come la combinazione della velocità di eiezione polmonare inferiore a 60 ms associata al picco sistolico del gradiente della valvola tricuspide inferiore ai 60 mmHg (segno 60'/60'), oppure la diminuzione della contrattilità della parete libera del VD (segno di McConnell).

Questi segni sono presenti tra il 12% ed il 20% dei soggetti con EP e possono aiutare a distinguere l'EPA con acinesia ed ipocinesia del VD riferibili ad infarto. Nel 10% dei pazienti con EP possiamo trovare anche disfunzioni del ventricolo sinistro. Un altro segno ecocardiografico che può essere riscontrato in questi soggetti è il TAPSE ovvero la diminuzione dell'anulus della valvola tricuspide durante l'escursione sistolica.¹²²



Graphic representation of transthoracic echocardiographic parameters in the assessment of right ventricular pressure overload. A' = peak late diastolic (during atrial contraction) velocity of tricuspid annulus by tissue Doppler imaging; AcT = right ventricular outflow Doppler acceleration time; Ao = aorta; E' = peak early diastolic velocity of tricuspid annulus by tissue Doppler imaging; IVC = inferior vena cava; LA = left atrium; LV = left ventricle; RA = right atrium; RiHTh = right heart thrombus (or thrombi); RV = right ventricle/ventricular; S' = peak systolic velocity of tricuspid annulus by tissue Doppler imaging; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion; TRPG = tricuspid valve peak systolic gradient.

immagine 4

L'ecografia cardiaca non è un'indagine di routine nel percorso diagnostico di EP in soggetti emodinamicamente stabili. Ma è molto utile nella diagnosi differenziale di dispnea acuta.¹²³ In un soggetto emodinamicamente instabile ad alto rischio di EP in cui non si trovano segni di disfunzione o sovraccarico del VD all'ecocardiogramma, si può escludere l'EP come causa di instabilità emodinamica. L'ecocardiografia può evidenziare altre cause di shock come il tamponamento pericardico, la disfunzione valvolare acuta, la disfunzione ventricolare sinistra globale o regionale, la dissezione aortica o stati di ipovolemia.¹⁰⁷ Quando la CTPA non è disponibile la presenza di segni ecocardiografici positivi per

disfunzione VD in soggetti emodinamicamente instabili ad alta probabilità clinica di EP giustifica un trattamento di riperfusione d'emergenza, previa esclusione di altre cause che possano spiegare il sovraccarico di volumetrico del ventricolo destro.¹²⁴ Un altro reperto ecocardiografico che possiamo ritrovare nel 4% dei soggetti con EP è la presenza di trombi nel VD. Questa prevalenza raggiunge il 18% se consideriamo solo i soggetti ricoverati in terapia intensiva. La presenza di trombi mobili nel ventricolo destro può confermare la diagnosi di EP ed è associata ad un alto rischio di mortalità specialmente se combinata ad una disfunzione cinetica del VD.¹²⁵

CUS -ultrasonografia a compressione

L'ultrasonografia a compressione è una tecnica che permette di valutare il sistema venoso permettendo di diagnosticare la TVP da cui può originare un'EP. Infatti, nella maggior parte dei casi l'EP ha origine da una TVP.

Ad oggi la CUS ha soppiantato la venografia nella diagnosi di TVP. La CUS ha una sensibilità superiore al 90% e una specificità del 95% per le TVP sintomatiche. Nel 30-50% dei soggetti con EP se sottoposti a CUS si rilevano segni di TVP.¹²⁶

Diagnosticare la TVP in soggetti con sospetta EP giustifica l'inizio di una terapia anticoagulante, senza ulteriori approfondimenti diagnostici, in questi casi la diagnosi di EP è considerata indiretta. In questi pazienti comunque saranno necessari approfondimenti diagnostici per inquadrare la severità di EP ed il rischio di morte relativo.¹⁰⁷

Fattori prognostici

Posta diagnosi di embolia polmonare è importante capire la severità ed il rischio di morte precoce associato o meno all'EP. La stratificazione del rischio di EP è importante per decidere un'appropriata terapia. La prima cosa che bisogna valutare è l'instabilità emodinamica, che indica un alto rischio di morte precoce.¹⁰⁷

Per definire **il rischio di instabilità emodinamica** è necessaria la presenza di uno di questi tre parametri: un arresto cardiaco, uno shock ostruttivo, una persistente ipotensione con pressione.¹⁰⁷

Definition of haemodynamic instability, which delineates acute high-risk pulmonary embolism

(1) Cardiac arrest	(2) Obstructive shock^{68–70}	(3) Persistent hypotension
Need for cardiopulmonary resuscitation	Systolic BP < 90 mmHg or vasopressors required to achieve a BP \geq 90 mmHg despite adequate filling status	Systolic BP < 90 mmHg or systolic BP drop \geq 40 mmHg, lasting longer than 15 min and not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis
	And	
	End-organ hypoperfusion (altered mental status; cold, clammy skin; oliguria/anuria; increased serum lactate)	

BP = blood pressure.

© ESC 2019

immagine 5

Nella stratificazione del rischio dei **soggetti emodinamicamente stabili** si prendono in considerazione indicatori di carattere clinico, laboratoristico e di diagnostica per immagine, valutandoli assieme alla presenza di eventuali comorbidità che potrebbero influenzare la prognosi.¹⁰⁷

Tra i **parametri clinici** di severità prognostica per EP troviamo l'insufficienza acuta del ventricolo destro, una sindrome rapida e progressiva caratterizzata da congestione sistemica per inadeguato riempimento del VD o per ridotto efflusso. Questa sindrome, quando presente, riduce significativamente la sopravvivenza.¹²⁷

Altri parametri clinici da valutare sono la presenza di tachicardia, la bassa pressione sistolica, l'insufficienza respiratoria e la sincope, anch'essi associati a prognosi sfavorevole.¹⁰⁷

Tra i criteri di **diagnostica per immagine** utili per valutare la stratificazione del rischio di morte precoce in soggetti con EP, le alterazioni più significative sono quelle ecocardiografiche.

I parametri ecocardiografici più significativi sono il rapporto tra il ventricolo destro e ventricolo sinistro >1.0 e TAPSE <16 mm. Nel 25% dei soggetti con EP possiamo rilevare tramite ecocardiografia una disfunzione del VD.¹²² Questa è associata ad un aumentato rischio di morte a breve termine ma il valore predittivo è inferiore al 10%. Questo è dovuto al fatto che i parametri ecocardiografici sono difficili da standardizzare. Comunque sia la presenza di queste anomalie nella pratica clinica vengono riconosciute come fattori prognostici negativi in soggetti normotesi con EP.¹²⁸

Un altro esame importante nella stratificazione del rischio è la CTPA. Tramite CTPA si può valutare la dilatazione del VD come indice di disfunzione ventricolare. La dilatazione del VD

è un fattore indipendente di esiti avversi sia in soggetti ricoverati in ospedale che nella popolazione generale. Il rapporto VD/VS >1 alla CTPA è associato ad un aumento di 2,5 volte della mortalità generale e di 5 volte per fattori di mortalità correlati all'EP. Una dilatazione ventricolare con un rapporto VD/VS maggiore 0.9 è molto frequente, ma non influenza significativamente la prognosi.¹²⁹

La CTPA può fornire ulteriori informazioni prognostiche per mezzo dell'analisi volumetrica delle camere cardiache e tramite la valutazione del reflusso in vena cava inferiore.¹⁰⁷

Esistono delle alterazioni all'ECG strettamente correlate all'EP come la presenza di un'onda S in DI, un'onda S in AVL, un blocco di branca dx (bbd) e di un'onda T negativa. Esse sono dovute al sovraccarico pressorio e alla conseguente dilatazione del VD. Questo porta da una riduzione della pressione delle arterie coronarie associata ad un aumento dello stress di parete, con conseguente ischemia del VD. La presenza del bbd al momento del ricovero è strettamente associata ad aumentata mortalità a 30 giorni ed è considerata un fattore di rischio indipendente. Invece, la risoluzione di questi segni elettrocardiografici (onda S in DI, onda S in aVL, bbd), nei primi 5 giorni di ospedalizzazione è associata ad una maggior sopravvivenza a 30 giorni, contrariamente la mancata risoluzione porta ad un aumentato rischio di mortalità precoce.¹³⁰

Tra i **markers di laboratorio** troviamo le troponine ed il peptide natriuretico atriale. Elevati valori plasmatici delle troponine nella fase acuta di un EP sono associati ad una prognosi peggiore e ad un aumentato rischio di mortalità sia in pazienti non selezionati che in quelli emodinamicamente stabili.¹⁰⁷

Le troponine hanno una bassa specificità e un basso valore predittivo positivo nello stabilire il rischio di mortalità precoce in soggetti con EP emodinamicamente stabili. Comunque, quando interpretate insieme a parametri clinici e a referti di diagnostica per immagine possono influire nella stratificazione del rischio. Invece, il loro valore predittivo negativo in soggetti con EP è molto significativo.¹³¹

Ad esempio, la presenza di troponina T ad alta sensibilità <14 pg/mL ha un valore predittivo negativo in grado di escludere una prognosi sfavorevole. Concentrazioni di troponina T ad

alta sensibilità aggiustate per l'età (cut-off >14 pg/mL sotto i 75 anni e di 45 pg/mL sopra ai 75 anni) devono essere integrati ad altri esami.¹³²

Si possono valutare anche i biomarcatori di disfunzione ventricolare. Il sovraccarico di pressione sul VD dovuto ad un EP è associato all'aumento dello stiramento del miocardio, che induce il rilascio di peptide natriuretico atriale (BNP) e del N-terminal pro-BNP (NT-proBNP). I livelli di peptide natriuretico atriale riflettono la severità della disfunzione del ventricolo destro e della compromissione emodinamica: soggetti con EP che hanno elevati valori di BNP o di NT-proBNP hanno il 10 % di rischio di morte e il 23% di esiti clinici avversi.¹³³

Analogamente alle troponine il BNP e l'NT-proBNP hanno un basso valore predittivo positivo di mortalità precoce in soggetti normotesi con EP, ma hanno un'alta sensibilità ed un alto valore predittivo negativo. Per questo NT-proBNP a concentrazioni inferiori a 500pg/mL è usato per selezionare i pazienti da trattare in ambiente non ospedaliero.¹⁰⁷

Altri biomarcatori che possono essere valutati sono i lattati. L'aumento dei lattati è correlato al deficit tra l'apporto e il fabbisogno di ossigeno nei tessuti. Quindi possono essere dei marcatori di EP con imminente compromissione emodinamica. Livelli arteriosi plasmatici superiori a 2 mmol/L sono predittori di complicanze infauste.

Anche l'aumento della creatinina e con essa del filtrato glomerulare stimato (eGFR) sono associati ad un aumento del rischio di mortalità a 30 giorni correlata all'EP.¹⁰⁷

Il eGFR è un valore indiretto che viene stimato dalla concentrazione di creatinina, dal sesso, dalla razza e dall'età del soggetto. Il 36% dei soggetti che accedono in PS per sospetta EP hanno valori di eGFR <60mL/minuti/1.73m. Un'eGFR <60mL/minuti/1.73m, all'ingresso in ospedale, è un fattore indipendente di mortalità ed è anche associato a complicanze post-EP come sanguinamenti clinicamente rilevanti.¹³⁴

Un altro valore da prendere in considerazione è la clearance della creatinina; una clearance inferiore a 30 aumenta l'incidenza di sanguinamenti fatali.

Si consideri anche che i pazienti con shock o ipotensione hanno una funzionalità renale maggiormente compromessa rispetto a chi è emodinamicamente stabile. Ciò è dovuto al fatto che la diminuzione della gittata cardiaca, l'ipossiemia e gli elevati livelli di pressione venosa centrale possono esitare in una disfunzione renale acuta. Questi soggetti, si classificano come ad elevato rischio di mortalità.¹³⁴

Il fattore di rischio che maggiormente influenza il peggioramento del filtrato glomerulare è la presenza di una pregressa patologia renale.

È importante ricordare che una singola misurazione di eGFR non permette di distinguere un danno renale acuto da uno cronico; pertanto, può essere utile valutare il neutogil gelatinase associata a lipocalin (NGAL). Essa è una proteina espressa precocemente dalle cellule tubulari renali dopo insulti di varia natura (cisplatino, ischemia/riperfusion) a scopo protettivo con capacità di attivare sistemi di rigenerazione epiteliale. Pertanto, sembra che NGAL possa diventare uno strumento per la diagnosi di danno renale acuto (AKI). Quindi l'eGFR<60 associato al NGAL aumenta il rischio di morte a 30 giorni post EP. Bisogna però sottolineare che la sopravvivenza a lungo termine è indipendente dalla presenza di insufficienza renale acuta associata all'EP.¹³⁴

È importante che questi dati raccolti tramite esami clinici, indagini di laboratorio e utilizzo della diagnostica per immagine, non vengano considerati singolarmente, ma in combinazione tra loro, permettendo così un'appropriata stratificazione del rischio di morte. Esistono degli scores con questo scopo come il BOVA e il FABP. Questi non sono stati validati da trial randomizzati fatta eccezione per la combinazione della disfunzione VD (valutata tramite un'ecocardiografia o una CTPA) associata a valori di troponina sopra al cut-off, utile nel processo decisionale terapeutico precoce.¹⁰⁷

Per valutare correttamente la prognosi dei pazienti, non basta valutare le alterazioni cliniche, biochimiche e di diagnostica per immagine dovute ad alterazioni correlate all'evento tromboembolico; ma è fondamentale considerare anche la condizione del soggetto prima dell'evento avverso, valutando le **comorbidità** e le alterazioni del **quadro clinico** in generale.¹⁰⁷

A tal proposito lo score più validato ed usato è il **PESI** (Severity Index Embolia Polmonare). Questo score permette di identificare il rischio di mortalità a 30 giorni. Tra i parametri considerati troviamo: l'età>80anni, il sesso maschile, la presenza di neoplasia attiva, l'insufficienza cardiaca, l'insufficienza polmonare, la frequenza cardiaca superiore a 100 bpm, la pressione arteriosa sistolica inferiore a 100, la frequenza respiratoria superiore a 30, la temperatura inferiore a 36°C, lo stato mentale alterato, la saturazione dell'ossiemoglobina arteriosa <90.

La diagnosi di TVP concomitante ad EP è stata identificata come fattore prognostico avverso, ed è associata a mortalità nei primi 3 mesi post embolia.¹³⁵

Original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Parameter	Original version ²²⁶	Simplified version ²²⁹	Risk strata ^a	
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)	Class I: ≤65 points very low 30 day mortality risk (0–1.6%)	0 points = 30 day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0–2.1%)
Male sex	+10 points	–		
Cancer	+30 points	1 point	Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)	≥1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)
Chronic heart failure	+10 points	1 point		
Chronic pulmonary disease	+10 points	1 point	Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%)	≥1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)
Pulse rate ≥110 b.p.m.	+20 points	1 point		
Systolic BP <100 mmHg	+30 points	1 point	Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%)	≥1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)
Respiratory rate >30 breaths per min	+20 points	–		
Temperature <36°C	+20 points	–	Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	≥1 point(s) = 30 day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5–13.2%)
Altered mental status	+60 points	–		
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point		

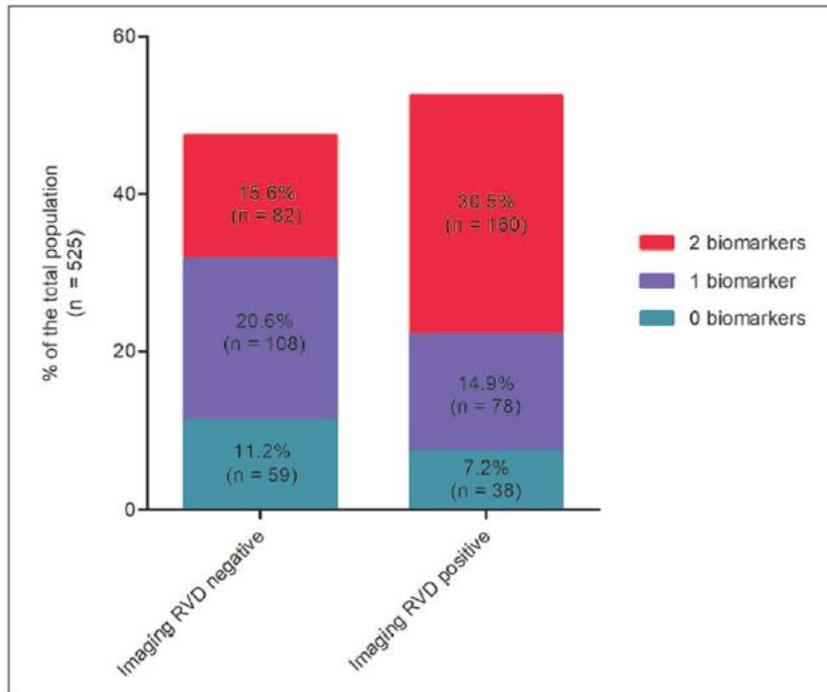
^aBP = blood pressure; b.p.m. = beats per minute; CI = confidence interval. Based on the sum of points.

© ESC 2019

immagine 6

Tramite il PEPSI possiamo indicare diverse categorie: i soggetti identificati in PEPSI I e II che si considerano a basso rischio, i soggetti PEPSI III che sono classificabili a rischio intermedio ed i soggetti PEPSI IV e V che si considerano a rischio elevato. Tra i soggetti a basso rischio (PEPSI I e II) la mortalità varia dallo 0 al 3% tra quelli a rischio intermedio (PEPSI III) è compresa tra il 3 ed il 7% mentre nei soggetti ad alto rischio (PEPSI V) raggiunge il 24%.¹⁰⁷ La classe PEPSI III, allo scopo di stratificare maggiormente il rischio di morte, può essere ulteriormente suddivisa in due sottocategorie. A tale scopo si considerano la presenza dei biomarcatori cardiaci (BNP e troponine) e di anomalie radiologiche riferibili al sovraccarico del VD. Se presenti si parlerà di rischio intermedio-alto, in caso contrario di rischio intermedio-basso.¹³⁶ Il rischio di mortalità tra i soggetti a rischio intermedio-alto varia notevolmente in base alla variazione di uno o di entrambi i marcatori cardiaci. Infatti, se è mosso un solo marcatore cardiaco (BNP o troponine) il rischio è paragonabile al rischio

intermedio-basso, mentre raggiunge il 3.3% nei soggetti che hanno entrambi marcatori cardiaci alterati.¹³⁴



Cumulative prevalence of cardiac biomarkers with or without imaging signs of right ventricular dysfunction (RVD).

immagine 7

I pazienti ad alto rischio possono essere ulteriormente stratificati, valutando il rischio imminente di morte o di scompenso cardiovascolare, tramite l'indice respiratorio: ovvero la saturazione dell'ossigeno in aria su aria respirata.¹³⁷

Considerando i pazienti a basso rischio (PEPSI I) il rischio di mortalità è molto basso e si annulla se si escludono i pazienti che hanno segni di disfunzione VD.¹³⁸

Al PEPSI può essere associata la valutazione della funzionalità renale. La presenza di un eGFR <60mL/minuti /1.73m in pazienti a basso rischio identifica soggetti con una mortalità del 3.3%, mentre in pazienti ad alto rischio aumenta al 28%. Nel gruppo intermedio-alto o intermedio-basso il rischio di mortalità, tenendo conto di un filtrato glomerulare alterato, è simile e si aggira attorno al 10%.¹³⁴

Quindi una volta calcolato il PEPSI e classificati i pazienti in base al rischio di mortalità, si può stimare con più accuratezza il rischio di mortalità considerando parametri differenti derivati dalla diagnostica per immagine o dagli esami di laboratorio.¹³⁸

La stratificazione del rischio a eventi avversi post EP più importante è quella che considera i soggetti normotesi a intermedio o alto rischio, poiché ad una classificazione ad alto rischio è associato un approccio terapeutico più aggressivo. Pertanto, è stato sviluppato un modello prognostico per i pazienti con EP a rischio intermedio che considera la presentazione clinica, la disfunzione del VD ed il danno miocardico. Questa classificazione è semplice e valuta la presenza di alterazioni del VD e di biomarcatori indicativi di danno miocardico, questi vengono combinati con parametri che esprimono le variazioni emodinamiche: la pressione arteriosa sistolica e la frequenza cardiaca. La presenza di tutti e quattro questi parametri aumenta di 7 volte il rischio di morte a 30 giorni correlato ad EP.

Risk score	
Predictor	Points
SBP 90–100 mmHg	2
Elevated cardiac troponin	2
RV dysfunction (echocardiogram or CT scan)	2
Heart rate \geq 110 beats per min	1

Points are assigned for each variable of the scoring system to obtain a total point score (range 0–7). SBP: systolic blood pressure; RV: right ventricular; CT: computed tomography.

immagine 8

The staging system

	Stage		
	I	II	III
Points	0-2	3-4	>4
Patients %	75.5	18.6	5.8
30-day PE-related complications %	4.2	10.8	29.2
In-hospital PE-related complications %	3.6	9.7	28.0
30-day PE-related mortality %	1.7	5.0	15.5

The total point score from was used to classify patients as stage I (0-2 points), stage II (3-4 points) or stage III (>4 points). Model-predicted 30-day pulmonary embolism (PE)-related complications are shown by stage.

immagine 9

Questo score è rapido ed economico quindi potrebbe essere d'aiuto nel processo decisionale. Nella pratica clinica si potrebbe utilizzare il PEPSI, in cui si valuta la presenza di ipotensione o tachicardia per identificare i pazienti a rischio alto o intermedio, e successivamente stratificarlo considerando le troponine e la disfunzione ventricolare. I pazienti normotesi con alterazioni dei biomarcatori e segni di disfunzione ventricolare dovrebbero essere sottoposti ad ulteriore stratificazione del rischio per identificare i sottogruppi a maggior rischio di deterioramento clinico, in quanto in questi pazienti possono trarre il massimo beneficio dalla terapia trombolitica.¹³⁹

Algoritmo diagnostico

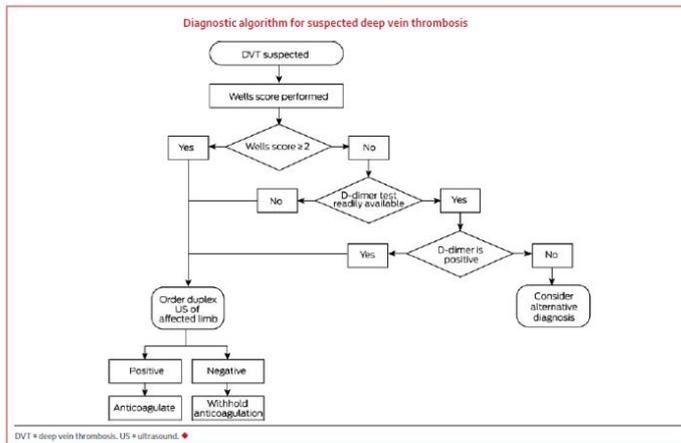


Immagine 10

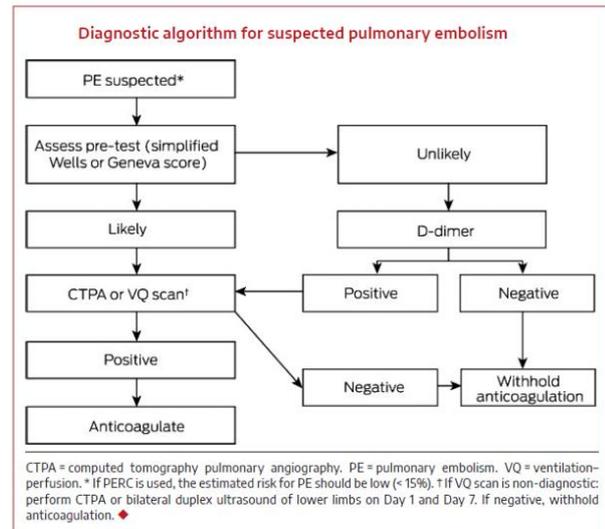


immagine 11

Nel sospetto clinico suggestivo per MTV in soggetti emodinamicamente stabili la prima cosa da fare è la valutazione degli scores predittivi. Valutiamo quindi la probabilità pre-test di malattia.¹⁰⁷

Nell'algoritmo diagnostico per la TVP in caso di Wells score >2, elevata probabilità di malattia, il soggetto verrà sottoposto a CUS. La negatività alla CUS permette di escludere TVP, mentre la positività giustifica l'inizio della terapia anticoagulante.⁵⁶ In caso di score <2, gli scores predittivi non possono escludere la presenza di trombosi, pertanto si associano alla misurazione del D-dimero. Se il D-dimero valutato per l'età è basso, si esclude la presenza di TVP e si prosegue con la ricerca di una diagnosi alternativa. Se il D-dimero è elevato, allora si procede con CUS.

Nell'algoritmo diagnostico per la diagnosi di EP, in caso di presenza di uno score predittivo di malattia probabile, si procede direttamente alla CTPA, o alla Scintigrafia per soggetti che non possono essere esposti a radiazione o al MdC. La positività alla CTPA giustifica l'inizio della terapia anticoagulante mentre la negatività della diagnostica per immagine dev'essere valutata nel contesto clinico e degli esami di laboratorio, prima di poter escludere con certezza la presenza di EP.¹⁰⁷

In caso di bassa probabilità ai test predittivi, si valuterà il D-dimero. Se il D-dimero è positivo, allora si procede con la diagnostica per immagine, se negativo si esclude l'EP e si prosegue nell'iter diagnostico per un'altra patologia.¹⁰⁷

Una volta fatta diagnosi di embolia polmonare bisogna valutare la severità ed il rischio di morte precoce.

Classification of pulmonary embolism severity and the risk of early (in-hospital or 30 day) death

Early mortality risk		Indicators of risk			
		Haemodynamic instability ^a	Clinical parameters of PE severity and/or comorbidity: PESI class III–V or sPESI \geq 1	RV dysfunction on TTE or CTPA ^b	Elevated cardiac troponin levels ^c
High		+	(+) ^d	+	(+)
Intermediate	Intermediate–high	-	+ ^e	+	+
	Intermediate–low	-	+ ^e	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assesment optional; if assessed, negative

©ESC 2019

immagine 12

In caso di un soggetto con instabilità emodinamica, siamo in una situazione d'emergenza; pertanto, è necessario un trattamento di riperfusione. In questo setting la stratificazione del rischio non è necessaria, la terapia sarà immediata poiché è un soggetto ad alto rischio di mortalità.¹⁰⁷

In assenza di instabilità emodinamica è raccomandato stratificare il rischio di morte per EP, con lo scopo di valutare se dimettere, ricoverare o monitorare il paziente. In questo caso il PEPSI è lo score più validato e diffuso in grado di integrare gli indicatori di severità di EP con le condizioni generali del paziente. Soggetti con PEPSI I o II sono a basso rischio di mortalità. Nei soggetti con PEPSI III, dobbiamo considerare altri parametri per poter ulteriormente stratificare il rischio. Tra questi troviamo gli indicatori di disfunzione del VD o l'aumento di biomarcatori come le troponine, in caso fossero alterati questi soggetti saranno considerati in una categoria a rischio intermedio-alto.¹⁰⁷

I soggetti a rischio intermedio-alto dovranno essere monitorati in maniera stretta per prevenire e trattare adeguatamente eventuali alterazioni emodinamiche. In questi pazienti sarà necessario anche considerare la necessità di una terapia di riperfusione.

I soggetti in cui VD appare normale all'ecocardiogramma o alla CTPA ed i biomarcatori non sono aumentati, vengono considerati a rischio intermedio basso.¹⁰⁷

PRESENTAZIONE CLINICA, TRAIETTORIA DI CURA, TIPO DI TERAPIA NEL PAZIENTE CON MTV IN FASE ACUTA

Presentazione clinica

Non è facile identificare i soggetti con MTV, anche perché la sintomatologia è variabile, e spesso aspecifica.

I sintomi che si possono riscontrare nei soggetti affetti da EP sono: dispnea, dolore toracico, tachipnea, sincope e tosse, mentre meno frequentemente si può manifestare con febbre, emottisi, cianosi, ipotensione e shock. In alcuni casi l'EP è totalmente asintomatica e viene scoperta incidentalmente nell'iter diagnostico di altre patologie.¹⁴⁰

isogna ricordare che è possibile che i pazienti si presentino con segni di instabilità emodinamica; questa è una condizione rara ma importante perché necessita di una diagnosi ed una terapia precoce. Spesso è dovuta ad un interessamento dei grossi bronchi con conseguente riduzione della riserva emodinamica.

La dispnea è acuta e severa quando viene interessato un bronco centrale, mentre risulta transitoria e di lieve entità se interessa i piccoli bronchi. La dispnea potrebbe anche non essere un sintomo ex novo ma esordire come un peggioramento di un sintomo già presente; solitamente questo avviene nei soggetti affetti da patologie croniche associate a dispnea persistente, ad esempio soggetti con scompenso cardiaco cronico. Il dolore toracico è un sintomo frequentemente riscontrato nei soggetti con EP. Esso può essere di tipo pleuritico, quando è dovuto ad un infarto polmonare a seguito di occlusioni di piccole arterie periferiche, oppure può essere di tipo anginoso a causa dell'occlusione di grossi vasi bronchiali.

Tra i segni di EP ritroviamo l'ipossia e l'ipocapnia. L'ipossia, misurata tramite la saturazione di O₂, è alterata in meno del 40% dei soggetti, inoltre nel 20 % dei pazienti il gradiente arterioso di ossigeno alveolare rimane normale.¹⁴¹

Analogamente all'EP la sintomatologia della TVP varia da essere completamente asintomatica alla presenza di dolore, pesantezza, calore e sensazione di crampi all'estremità interessata. Questi sintomi si accompagnano a segni di gonfiore ed alterazioni cutanee di tipo eritematoso. Molte malattie possono presentarsi con caratteristiche simili alla TVP come traumi, infezioni, arteriopatie periferiche, malattie venose; pertanto è necessaria un'adeguata diagnosi differenziale.

In molti pazienti si possono riscontrare contemporaneamente i sintomi di EP e TVP.¹⁴¹

Differenti tipi di terapie.

Abbiamo a disposizione diverse opzioni terapeutiche. La scelta differisce in relazione al paziente ed alla gravità della sintomatologia. Le diverse strategie terapeutiche che possono essere utilizzate sono: trattamenti farmacologici con l'uso di terapia fibrinolitica e/o anticoagulante, e trattamenti chirurgici di embolectomia a cielo aperto in CEC o di angioplastica percutanea.

Nel caso in cui l'EP si manifesti con quadri acuti di instabilità emodinamica, è importante stabilizzare e trattare il paziente rapidamente ed in maniera appropriata. L'approccio terapeutico si può dividere in due fasi. Nella prima fase lo scopo è quello di ridurre l'estensione del trombo ed il rischio di morte, nella seconda si prosegue la terapia anticoagulante per prevenire il rischio di recidiva e le complicanze a lungo termine.¹⁴²

Gli anticoagulanti

Gli anticoagulanti sono fondamentali nel trattamento della MTV. Bisognerebbe iniziare una terapia anticoagulante prima di una diagnosi certa in soggetti a rischio intermedio-alto di EP.

In questi casi i primi farmaci che si somministrano sono: l'eparina a basso peso molecolare (LMWH), il fondaparinux o l'eparina non frazionata (UFH). Essi sono paragonabili per efficacia e rapidità d'azione; un effetto analogo potrebbe essere ottenuto dalla somministrazione di anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC). Si consiglia l'utilizzo di LMWH e del fondaparinux rispetto all'UFH, in quanto quest'ultima è

associata ad un rischio maggiore di sanguinamenti massivi e ad una trombocitopenia indotta dall'eparina. Ad oggi l'UFH si utilizza soprattutto in pazienti con instabilità emodinamica, in cui si prevede la necessità di un trattamento di riperfusione, in soggetti con un'insufficienza renale severa con una clearance della creatinina <30mL/minuto o nei grandi obesi.¹⁴²

I NOAC sono anticoagulanti in grado di inibire direttamente i fattori della coagulazione attivati. In particolare, il dabigatran inibisce la trombina, mentre l'apixaban, l'edoxaban ed il rivaroxaban inibiscono il fattore Xa. Questi farmaci si caratterizzano per un onset rapido, raggiungendo il picco plasmatico in 2-4 ore dalla somministrazione e perché possono essere somministrati a dosi fisse senza che sia necessario un monitoraggio laboratoristico di routine. I NOAC non hanno un antidoto (fatta eccezione per l'idarucizumab antidoto del dabigatran) che potrebbe essere utile in caso di sanguinamenti massivi o in caso di un intervento chirurgico urgente.

In caso di insufficienza renale moderata; quindi, con una clearance renale della creatinina tra 30-60 mL/minuto non è necessario ridurre il dosaggio dei NOAC, fatta eccezione per l'edoxaban che dev'essere somministrato a 30 mg rispetto al dosaggio standard 60 mg. Mentre il loro utilizzo in caso di insufficienza renale severa <30 mL/minuto, ad oggi non è raccomandato in quanto non è stato sufficientemente studiato.¹⁰⁷ I NOAC solitamente non necessitano di alcun monitoraggio, ma esso è consigliato in soggetti obesi o in chi ha un'insufficienza renale o epatica, ma oggi questo non è ancora possibile.

Infatti, è difficile monitorare l'effetto farmacologico dei NOAC, poiché essi alterano i valori misurati dai test coagulativi standard e non esiste un test in grado di fornire indicazioni attendibili dei livelli ematici dei NOAC. Un indicatore per la concentrazione di edoxaban, apixaban e rivaroxaban potrebbe essere dato dalla misurazione dei livelli del fattore X attivato. Tuttavia anche questo valore non è standardizzato ed è molto variabile.¹⁴² Il Dabigatran, invece, può essere monitorato attraverso il tempo di coagulazione dell'ecarina. L'ecarina è un estratto del veleno di un rettile che converte la protrombina in meizotrombina – enzima inibito dal dabigatran-. Al plasma del paziente si aggiunge

l'ecarina che determinerà un tempo di coagulazione allungato in maniera proporzionale alla concentrazione ematica del dabigatran. Ad oggi questo non è disponibile in tutti i laboratori e anch'esso non è standardizzato.¹⁴²

Per mancanza di studi appropriati e impossibilità del monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche i NAOC non sono prescrivibili in soggetti con insufficienza renale severa, in gravidanza, allattamento e nei pazienti con sindrome anti-fosfolipidi.

Anticoagulant options for acute venous thromboembolism (VTE)		
Anticoagulant	Initiation dose	Maintenance dose
Apixaban*	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg oral twice daily for 7 days 	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg oral twice daily; consider 2.5 mg twice daily beyond 6 months
Rivaroxaban†	<ul style="list-style-type: none"> 15 mg oral twice daily for 21 days 	<ul style="list-style-type: none"> 20 mg once daily; consider 10 mg daily beyond 6 months
Dabigatran‡	<ul style="list-style-type: none"> Start a parenteral anticoagulant such as a LMWH* for 5 days 	<ul style="list-style-type: none"> < 75 years and CrCl > 50 mL/min: 150 mg oral twice daily < 75 years and CrCl 30–50 mL/min: 110 mg oral twice daily ≥ 75 years and CrCl > 30 mL/min: 110 mg oral twice daily
Warfarin	<ul style="list-style-type: none"> Start a parenteral anticoagulant and warfarin simultaneously. Continue LMWH for a minimum of 5 days and until the INR has reached 2 or above on 2 consecutive days then stop the parenteral anticoagulant and continue warfarin alone 	<ul style="list-style-type: none"> Adjust warfarin dose to target INR 2.0–3.0
LMWH§	<ul style="list-style-type: none"> Dalteparin (CrCl ≥ 30 mL/min) 200 units/kg subcutaneously once daily or 100 units/kg twice daily; or Enoxaparin <ul style="list-style-type: none"> CrCl ≥ 30 mL/min: 1.5 mg/kg subcutaneously once daily or 1 mg/kg twice daily; CrCl ≤ 30 mL/min: 1 mg/kg subcutaneously once daily. 	<ul style="list-style-type: none"> Continue as for initiation

CrCl = creatinine clearance. INR = international normalised ratio. LMWH = low molecular weight heparin. * Requires CrCl ≥ 25 mL/min; reimbursed for VTE only in Australia. † Requires CrCl ≥ 30 mL/min; reimbursed for VTE in Australia and New Zealand. ‡ Reimbursed for VTE only in New Zealand. § If LMWH is required for a patient with CrCl ≤ 30 mL/min, seek expert advice. Twice-daily dosing of dalteparin and enoxaparin may be preferred for patients at high risk of bleeding, such as patients who are older, are at extremes of weight (eg, ≥ 150 kg) or have a malignancy. ♦

Immagine 13

I VKAs hanno un tempo di attivazione variabile, pertanto quando si inizia la loro somministrazione, bisogna associarli all'LMWH, al fondaparinux o all'UFH fino al raggiungimento dell'efficacia terapeutica, che solitamente si raggiunge in cinque giorni circa, testimoniata dai valori di INR (International Normalized Ration) che debbono essere mantenuti tra 2.0 e 3.0.

La dose terapeutica del Warfarin varia notevolmente in quanto la sua funzione dipende da numerosi fattori: l'apporto di vitamina K, i polimorfismi genetici coinvolti nel metabolismo del Warfarin e l'interazione con altri farmaci. Pertanto, è importante monitorare

frequentemente i livelli di INR. Valori troppo elevati sono associati ad un rischio emorragico aumentato, mentre, valori bassi sono associati ad un aumentato rischio tromboembolico.¹⁴²

Solitamente il dosaggio del Warfarin in pazienti <60 anni è di 10 mg al giorno mentre in soggetti con più di 60 anni è < 5mg. Comunque, la dose dovrà essere aggiustata per raggiungere e mantenere un INR tra 2.0-3.0.

Confrontando i VKAs ai NOAC vediamo che questi ultimi hanno meno interazioni farmacologiche, ed hanno un'efficacia terapeutica, valutata sul rischio di recidive a sei mesi, paragonabile alla terapia con LMWH e VKA. In aggiunta i NOAC sono associati ad un minor rischio di sanguinamento (1.1% per i NOAC e 1.7% per i VKAs).¹⁴³

Quindi è meglio utilizzare i NOAC fatta eccezione: (i) per lo stato gravidico e l'allattamento, in cui è consigliata la somministrazione di LMWH, in quanto l'eparina è un farmaco più sicuro in gravidanza; (ii) per i soggetti con trombofilia in cui si preferiscono utilizzare i VKA, (iii) per i soggetti con insufficienza renale severa.

La trombolisi

La terapia trombolitica consiste nella somministrazione di farmaci trombolitici per via sistemica o tramite catetere percutaneo. Essa induce una lisi del coagulo e quindi porta ad una diminuzione della pressione arteriosa polmonare (PAP) e delle resistenze polmonari.¹⁴⁴ A questo si associa un miglioramento del quadro generale: infatti in caso di disfunzione del VD e di instabilità emodinamica si annoverano miglioramenti clinici ed ecografici per questi parametri.

Se 36 ore dopo l'infusione non si ha un miglioramento di questi parametri allora la trombolisi non è stata efficace. Il fallimento terapeutico viene riscontrato nell'8% dei soggetti con EP ad alto rischio di mortalità. I risultati ottimali si hanno quando il trattamento viene effettuato entro 48 ore dall'inizio dei sintomi, ma la terapia può essere efficace fino a 6-14 giorni dall'inizio dei sintomi.¹⁴⁵

Esistono diversi farmaci trombolitici: quelli di prima generazione l'urochinasi e la streptochinasi, di seconda generazione il ricombinante tissutale attivatore del plasminogeno (rtPA), e di terza generazione il tenecteplase e il reteplase. Il farmaco più utilizzato è il rtPA solitamente ad un dosaggio di 100mg ogni 2 ore.¹⁴⁶

. Specific properties of commercially available fibrinolytic agents

Fibrinolytic agent	Fibrin specificity	Antigenic	Dosing guidelines	Plasma half-life (min)	FDA approval
1 st generation Streptokinase	–	Yes	250,000 units IV over initial 30 minutes, followed by 100,000 units IV infusion per hour for 24 hours	12-20	Yes
Urokinase	–	No	4,400 units/kg IV over the initial 10 minutes, followed by 4,400 units/kg IV infusion per hour for 12 hours	7-20	Yes
2 nd generation Alteplase	++	No	100 mg IV infusion over 2 hours	4-8	Yes
3 rd generation Tenecteplase	+++	No	Single weight-adjusted IV bolus injection over 5 to 10 seconds	15-24	No
Reteplase	+	No	Two IV bolus injections of 10 units each, administered 30 minutes apart	11-19	No

immagine 14

Le complicanze della fibrinolisi sono correlate al rischio di sanguinamenti, che in media si verificano dalle 12 alle 24 ore dopo l'infusione. I sanguinamenti minori si verificano dallo 0 al 33% dei casi mentre i sanguinamenti maggiori, potenzialmente letali, possono raggiungere il 7.4%. Ci sono diversi fattori che aumentano il rischio di sanguinamento, tra cui la somministrazione di catecolamine, la presenza di un tempo di protrombina aumentato, essere stati sottoposti ad una recente chirurgia maggiore, avere un basso peso corporeo e il diabete mellito.¹⁴⁷

Tra i sanguinamenti maggiori il più grave e frequente è l'emorragia cerebrale. Per questo esistono degli scores che ci aiutano a predire il rischio di emorragie intracraniche come il PE-CH score che considera: presenza di malattia vascolare periferica, età >65, precedente malattia cerebrovascolare con deficit, precedente infarto miocardico. Un punteggio maggiore di 5 è associato ad un rischio di emorragia intracranica del 17.8 %.¹⁴⁶ In caso di sanguinamento è indicato (i) sospendere immediatamente la terapia fibrinolitica, (ii) nel caso in cui sia stata somministrata eparina somministrare l'antidoto (il solfato di protamina), (iii) somministrare 10/15 mg/Kg di acido tranexamico che inattiva la fibrina; è

inoltre possibile somministrare il plasma, il crioprecipitato o i fattori della coagulazione. È importante sottolineare che la fibrinolisi è indicata solamente in soggetti con EP acuta ad elevato rischio di mortalità. In tutti gli altri casi il rischio emorragico è maggiore del beneficio atteso.¹⁰⁷

Le controindicazioni alla fibrinolisi sono espresse nella tabella sottostante. Sono tutte correlate ad un aumentato rischio emorragico. Tra le controindicazioni assolute troviamo: la presenza di un sanguinamento acuto, uno stroke ischemico nei tre mesi precedenti, una precedente chirurgia cerebrale, un intervento chirurgico che ha interessato il sistema nervoso centrale nel mese precedente, neoplasie o malformazioni cerebrali, una sospetta dissezione aortica, un recente trauma maggiore o una chirurgia addominale nella settimana antecedente.¹⁴⁶

Contraindications to systemic fibrinolysis

Absolute contraindications	Relative contraindications
Active bleeding	Recent bleeding
Ischemic stroke within 3 months	Current use of anticoagulation
Prior intracranial hemorrhage	Systolic BP >180 mm Hg
Brain or spinal surgery within 1 month	Diastolic BP >110 mm Hg
Structural cerebrovascular disease or CNS neoplasm	Traumatic or prolonged cardiopulmonary resuscitation
Suspected aortic dissection	Ischemic stroke more than 3 months prior
Recent head trauma with fracture or brain injury	Recent non-CNS surgery or invasive procedure
Abdominal surgery within 7 days	Pericarditis or pericardial fluid
	Pregnancy
	Low body weight (<60 kg)
	Age > 75 years
	Diabetic retinopathy

immagine 15

Bisogna anche considerare che esistono delle condizioni che alterano il normale stato fibrinolitico. Alcune sono congenite, altre sono acquisite.

Tra quelle acquisite dobbiamo annoverare lo stato gravidico, l'età avanzata, i traumi, le chirurgie e la sindrome metabolica. Queste condizioni sono state associate ad un'aumentata resistenza alla fibrinolisi. Mentre altre patologie come la sindrome nefrosica, la leucemia promielocitica acuta, l'insufficienza epatica, sono associate ad uno stato fibrinolitico.¹⁴⁶

Ad oggi non è chiaro l'effetto della trombolisi a lungo termine sia sui sintomi che sulle sequele tardive dell'EP.

La riperfusione tramite catetere percutaneo è una metodica di riperfusione ibrida meccanica basata sull'inserimento di un catetere arterioso a livello femorale per raggiungere l'ostruzione delle arterie polmonari. Esistono diversi tipi di cateteri che possono essere utilizzati o per somministrare il farmaco trombolitico in prossimità del trombo o per la frammentazione e l'aspirazione meccanica del trombo. La metodica più utilizzata è quella mista che combina l'utilizzo dei farmaci trombolitici a dose ridotta con un'azione meccanica o ad ultrasuoni. La maggior parte dei lavori che analizzano l'efficacia di questa metodica sono case series. In questi studi il tasso di successo è dell'87% considerando, come successo, la stabilizzazione emodinamica, la correzione dell'ipossia e la sopravvivenza.¹⁴⁸

Un trial randomizzato caso controllo che considera il trattamento di 59 pazienti con EP a rischio di mortalità intermedia mette a confronto la terapia sistemica con eparina con la riperfusione trans catetere mista (trombolisi con ultrasuoni associata ad una bassa dose di trombolitico). La riperfusione trans-catetere ha dimostrato una diminuzione del rapporto tra VD/VS a 24 ore dall'intervento senza essere associata ad un aumento di sanguinamenti.¹⁴⁹

Comunque, questi studi devono essere considerati con cautela in quanto analizzano piccoli gruppi di pazienti. Ad oggi non ci sono studi che confrontino la metodica percutanea con la trombolisi sistemica.

Embolectomia chirurgica

L'embolectomia è una metodica chirurgica che consiste in un bypass cardiopolmonare seguito dall'incisione delle due principali arterie polmonari con rimozione ed aspirazione dei coaguli.

Gli esiti positivi si riscontrano in soggetti ad alto rischio di EP senza arresto cardiaco, e in casi selezionati di EP a rischio intermedio. Confrontando la terapia trombolitica sistemica con l'embolectomia chirurgica non ci sono differenze sul tasso di mortalità a trenta giorni di distanza. Però, la trombolisi si associa a un rischio alto di reintervento a 30 giorni; considerando la sopravvivenza a 5 anni non ci sono differenze significative, ma la trombolisi è associata ad un maggior rischio di recidive (7.9% V/S 2.8%). Comunque, bisogna sottolineare che in questi studi sono presenti dei bias di selezione dei pazienti, e che i risultati potrebbero non essere corretti.⁵²

Filtro Cavale

Lo scopo del posizionamento di un filtro in vena cava è di prevenire meccanicamente che i coaguli raggiungano il distretto polmonare arterioso. Ad oggi esistono dispositivi che possono essere mantenuti in sede con tempistiche differenti: alcuni vengono impiantati e rimossi dopo qualche settimana o mese, altri lasciati a lungo termine. I filtri cavali possono essere utilizzati come una terapia sostitutiva *temporanea* nel caso in cui si debba sospendere la terapia anticoagulante. È quindi importante sottolineare che non hanno alcun ruolo nella trattamento acuto dell'EP e che non riducono il rischio di sviluppare complicanze a lungo termine.¹⁵⁰

Le indicazioni per il posizionamento di un filtro cavale sono: (i.) la presenza pregressa di MTV e di controindicazioni alla terapia anticoagulante, (ii.) la recidiva di EP nonostante un'adeguata terapia anticoagulante, (iii.) la profilassi primaria in pazienti con alto rischio di MTV.¹⁰⁷

Le complicazioni procedurali, ovvero quelle che si verificano durante l'inserimento o il recupero del filtro, sono rare. Tra queste troviamo l'ematoma o la trombosi al sito di accesso, il pneumotorace, la lesione e dissezione della giugulare ed il fallimento nel posizionamento del filtro.

Le complicanze tardive correlano con il tempo di permanenza del filtro cavale e consistono nella penetrazione del filtro nello spessore della parete venosa (nel 19% dei casi), nella

migrazione del filtro (6% dei casi), nella rottura del filtro oppure nella trombosi associata al filtro cavale.¹⁵⁰

Il posizionamento di un filtro cavale a permanenza riduce il rischio di recidive di EP (circa del 50%) ma aumenta il rischio di TVP del 70%, senza mostrare differenze significative sul rischio di recidiva di MTV o di mortalità.¹⁰⁷

Quindi l'utilizzo del filtro cavale dev'essere valutato caso per caso con riferimento alle linee guida.¹⁵⁰

Un contesto particolare di utilizzo dei filtri cavali è l'impianto in un paziente traumatizzato. Solitamente i pazienti con trauma maggiore hanno un rischio aumentato di MTV. In questi soggetti la terapia di prima linea è l'LMHW. Ci sono alcuni casi, però, in cui questa è controindicata (ad esempio in corso di emorragie maggiori pericolose per la vita), allora, vi è l'indicazione al posizionamento del filtro cavale.¹⁵¹

Trattamenti in fase acuta

In un paziente con EP acuta emodinamicamente instabile è necessario diagnosticare e trattare la malattia il più rapidamente possibile. Pertanto, bisogna riconoscere i segni ed i sintomi.

Uno dei segni caratteristici dell'EP severa è l'ipossia dovuta al mismatch di ventilazione/perfusione. In questi casi è indicato somministrare l'ossigeno a seguito del riscontro di una saturazione di O₂ <90%. L'ipossia severa potrebbe essere spiegata da uno shunt destro-sinistro in pazienti con forame ovale pervio o altri difetti del setto interatriale che non consentono un'adeguata ossigenazione del sangue peggiorando il quadro.¹⁵²

Un altro segno rilevabile è la presenza di una disfunzione del VD.

Questi pazienti solitamente sono ipo-tesi e sono suscettibili ad un rapido decremento dei valori pressori a seguito di specifiche procedure quali: la ventilazione ad alte pressioni, l'intubazione orotracheale o dopo l'induzione dell'anestesia. Pertanto, in caso di ipossia severa sarebbe meglio preferire un'ossigenazione non invasiva ad alto flusso con cannula nasale, a meno che il paziente non la tolleri, in tal caso è lecito impostare una intubazione orotracheale.

La ventilazione meccanica può ridurre il ritorno venoso e peggiorare l'output cardiaco.

Questo è dovuto alla coesistente insufficienza del VD nei pazienti con EP severa.¹⁰⁷

L'insufficienza del VD associata ad un basso output cardiaco, è la principale causa di morte nei pazienti con EP ad alto rischio. In un soggetto in cui la pressione venosa centrale (PVC) è bassa, si può provare ad aumentarla infondendo un volume di liquidi in quantità modeste (solitamente soluzioni cristalloidi <500 ml) e valutare la risposta dell'indice cardiaco ai fluidi nei successivi 15/30 minuti. Bisogna stare attenti però, poiché un sovraccarico di volume induce un'eccessiva distensione del VD, portando ad una riduzione dell'output cardiaco e ad una disfunzione del VD e non si avrebbe alcun beneficio.¹⁵³

Si può trarre beneficio invece dalla somministrazione di quantità moderate di fluidi se nel soggetto è presente sia uno stato ipotensivo che la presenza di basse pressioni di riempimento.

La PVC può essere valutata tramite ecografia oppure tramite il monitoraggio della pressione venosa centrale. Segni di basso indice volumetrico sono la visualizzazione di una vena cava inferiore di piccolo calibro o collabita all'ecografia. Queste indagini possono aiutare a decidere se somministrare o meno il carico di volume.

Se la pressione venosa è elevata non bisogna somministrare il carico di volume.

Spesso è necessario utilizzare i vasopressori. La Norepinefrina può migliorare la stabilità emodinamica, aumentando il rapporto tra la sistole ventricolare e la perfusione coronarica senza aumentare la resistenza polmonare vascolare. Il suo utilizzo dovrebbe essere limitato ai pazienti in shock cardiogeno.¹⁵⁴

Un altro farmaco che può essere utilizzato è la dobutamina: le sue indicazioni sono per soggetti con EP che hanno un indice cardiaco basso e una normale pressione arteriosa. L'aumento dell'indice cardiaco aggrava l'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, ridistribuendo il flusso in vasi non ostruiti.¹⁵⁵

Treatment of right ventricular failure in acute high-risk pulmonary embolism

Strategy	Properties and use	Caveats
Volume optimization		
Cautious volume loading, saline, or Ringer's lactate, ≤500 mL over 15–30 min	Consider in patients with normal–low central venous pressure (due, for example, to concomitant hypovolaemia)	Volume loading can over-distend the RV, worsen ventricular interdependence, and reduce CO ²³⁹
Vasopressors and inotropes		
Norepinephrine, 0.2–1.0 µg/kg/min ^a ²⁴⁰	Increases RV inotropy and systemic BP, promotes positive ventricular interactions, and restores coronary perfusion gradient	Excessive vasoconstriction may worsen tissue perfusion
Dobutamine, 2–20 µg/kg/min ²⁴¹	Increases RV inotropy, lowers filling pressures	May aggravate arterial hypotension if used alone, without a vasopressor; may trigger or aggravate arrhythmias
Mechanical circulatory support		
Veno–arterial ECMO/extracorporeal life support ^{251,252,258}	Rapid short-term support combined with oxygenator	Complications with use over longer periods (>5–10 days), including bleeding and infections; no clinical benefit unless combined with surgical embolectomy; requires an experienced team

CO = cardiac output; BP = blood pressure; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; RV = right ventricle/ventricular.

^aEpinephrine is used in cardiac arrest.

© ESC 2019

Immagine 16

In pazienti con arresto cardiaco o con collasso circolatorio, si può valutare l'utilizzo temporaneo del supporto meccanico cardiopolmonare tramite l'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). Questa metodica non viene utilizzata come terapia singola, ma al fine di consentire un supporto cardiopolmonare nell'attesa della riperfusione tramite la fibrinolisi o l'embolectomia, oppure nell'attesa che la fibrinolisi sistemica abbia effetto. Ad oggi l'efficacia dell'ECMO non è stata verificata tramite grandi studi caso controllo ma solo da case series. L'ECMO può essere utilizzata in vari contesti a supporto del sistema cardiocircolatorio dopo un arresto cardiaco, in caso di grave compromissione emodinamica, controindicazioni a trombolisi sistemica, trombolisi fallita, fallimento della trombolisi percutanea o impossibilità allo svezzamento dall'anestesia dopo embolectomia chirurgica. La mortalità dei soggetti sottoposti ad ECMO è differente a seconda del contesto clinico in cui si utilizza. ¹⁵⁶

È da notare che il tasso di mortalità tra i pazienti che hanno ricevuto ECMO a seguito di un fallimento della terapia fibrinolitica è maggiore rispetto a chi è stato trattato esclusivamente con fibrinolisi. Questo può essere spiegato dal fatto che l'ECMO viene avviata a seguito di un fallimento della fibrinolisi, la prima linea terapeutica.

Quindi l'ECMO non è un'alternativa ma è una terapia ponte nei pazienti in cui è fallita la fibrinolisi e che sono in attesa di un'embolectomia di salvataggio.¹⁵⁷

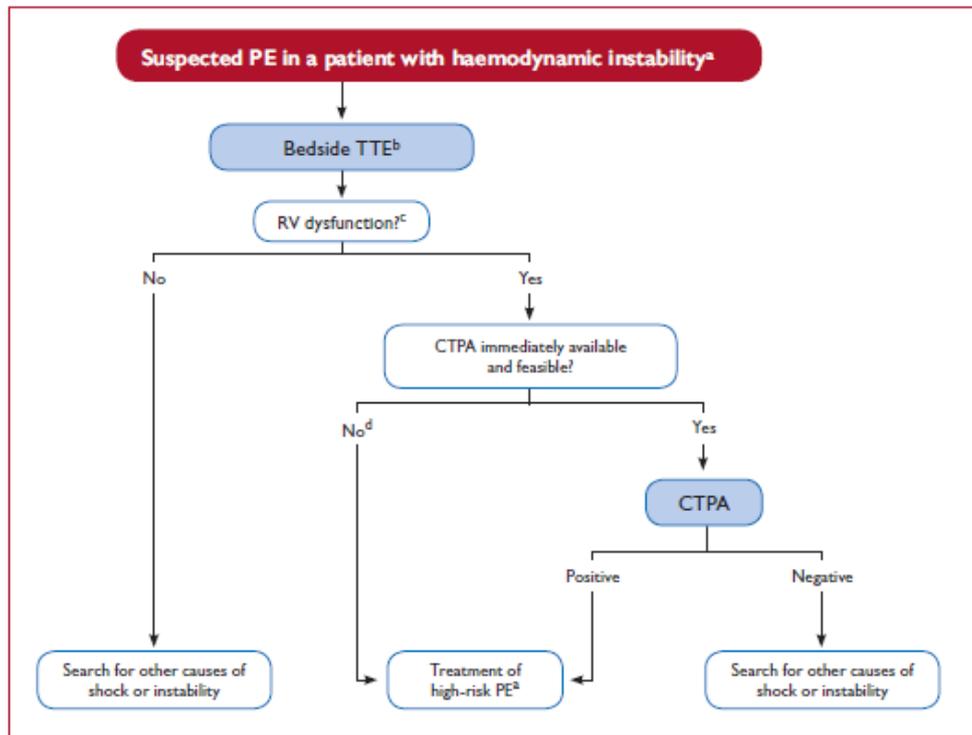
Anche se usata per periodi brevi l'ECMO è associata a gravi complicanze, fra tutte, annoveriamo l'aumentato rischio di sanguinamenti maggiori con un tasso del 15.5% a novanta giorni.¹⁵⁷

L'EP rientra nella diagnosi differenziale dell'arresto cardiaco. Quindi bisogna seguire le linee guida per il supporto vitale avanzato. È importante sospettare e trattare l'EP precocemente, somministrando un farmaco trombolitico, e continuare la rianimazione cardiopolmonare per almeno 60 /90 minuti prima di terminare i tentativi di rianimazione.¹⁰⁷

Esistono pazienti emodinamicamente instabili che a seguito di un sospetto di sindrome coronarica acuta raggiungono direttamente la sala emodinamica. In questi casi, si può direttamente procedere con l'angiografia polmonare con possibilità diagnostiche e terapeutiche.¹⁰⁷

Flowchart terapeutiche

In un soggetto con sospetta EP ed instabilità emodinamica si valuta la probabilità clinica di EP confrontandola con la possibilità di altre malattie acute che hanno una presentazione clinica simile come il tamponamento cardiaco, la sindrome coronarica acuta, la dissezione aortica, la disfunzione valvolare e l'ipovolemia. Il primo esame diagnostico raccomandato è un'ecocardiografia trans-toracica che può rilevare una disfunzione del VD. La presenza di insufficienza VD giustifica una riperfusione immediata. Questa decisione può essere rafforzata in caso di riscontro di trombi liberi nel VD. Si può approfondire l'indagine mediante un'ecografia transesofagea TOE, che permette di visualizzare le arterie polmonari, ricordando, però, il possibile peggioramento emodinamico correlato a questa metodica. Si possono indagare gli arti inferiori tramite CUS per ricercare segni di TVP. Non appena il paziente è stato stabilizzato bisogna confermare la diagnosi con CTPA.¹⁰⁷



Diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk pulmonary embolism presenting with haemodynamic instability.
 CTPA = computed tomography pulmonary angiography; CUS = compression ultrasonography; DVT = deep vein thrombosis; LV = left ventricle; PE = pulmonary embolism; RV = right ventricle; TOE = transoesophageal echocardiography; TTE = transthoracic echocardiogram.
^aSee Table 4 for definition of haemodynamic instability and high-risk PE.
^bAncillary bedside imaging tests may include TOE, which may detect emboli in the pulmonary artery and its main branches; and bilateral venous CUS, which may confirm DVT and thus VTE.
^cIn the emergency situation of suspected high-risk PE, this refers mainly to a RV/LV diameter ratio >1.0; the echocardiographic findings of RV dysfunction, and the corresponding cut-off levels, are graphically presented in Figure 3, and their prognostic value summarized in Supplementary Data Table 3.
^dIncludes the cases in which the patient's condition is so critical that it only allows bedside diagnostic tests. In such cases, echocardiographic findings of RV dysfunction confirm high-risk PE and emergency reperfusion therapy is recommended.

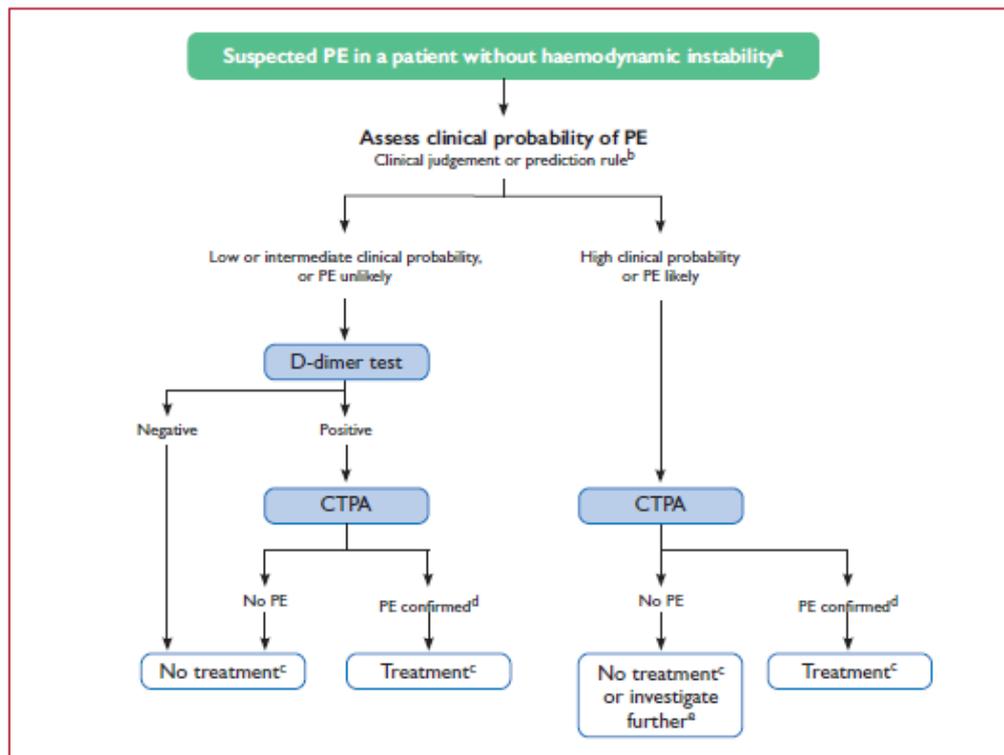
immagine 17

In questi soggetti bisogna iniziare quanto prima la terapia anticoagulante. La terapia di scelta in soggetti con sospetta EP acuta ad alto rischio di mortalità è la trombolisi sistemica. Raggiunta la stabilità emodinamica e riperso adeguatamente il circolo polmonare si proseguirà con una terapia anticoagulante orale.⁵²

Quindi in un soggetto con EP acuta ad alto rischio di morte si somministra subito l'UHF, successivamente è raccomandata la terapia trombolitica sistemica con evidenza elevata (IB). L'embolectomia chirurgica si considera in coloro in cui la trombolisi è fallita o è controindicata. Se il collasso circolatorio o l'arresto cardiaco persistono all'embolectomia

chirurgica si può associare ECMO. È importante ricordare il possibile utilizzo dei vasopressori.⁵²

In caso di un paziente stabile emodinamicamente si valuta la probabilità clinica di EP, nel caso in cui i pre-test esprimano un rischio intermedio o basso di EP si misura la concentrazione plasmatica di D dimero. Esso permette di escludere EP nel 30% dei casi. In caso di probabilità alta di EP, il D-dimero non viene misurato, ma si procede direttamente con indagini diagnostiche come CTPA. La CTPA viene fatta anche in quei soggetti che avevano una bassa probabilità clinica associata a livelli plasmatici di D dimero elevati.⁵²



Diagnostic algorithm for patients with suspected pulmonary embolism without haemodynamic instability.

CTPA = computed tomography pulmonary angiography/angiogram; PE = pulmonary embolism.

^aThe proposed diagnostic strategy for pregnant women with suspected acute PE is discussed in section 9.

^bTwo alternative classification schemes may be used for clinical probability assessment, i.e. a three-level scheme (clinical probability defined as low, intermediate, or high) or a two-level scheme (PE unlikely or PE likely). When using a moderately sensitive assay, D-dimer measurement should be restricted to patients with low clinical probability or a PE-unlikely classification, while highly sensitive assays may also be used in patients with intermediate clinical probability of PE due to a higher sensitivity and negative predictive value. Note that plasma D-dimer measurement is of limited use in suspected PE occurring in hospitalized patients.

^cTreatment refers to anticoagulation treatment for PE.

^dCTPA is considered diagnostic of PE if it shows PE at the segmental or more proximal level.

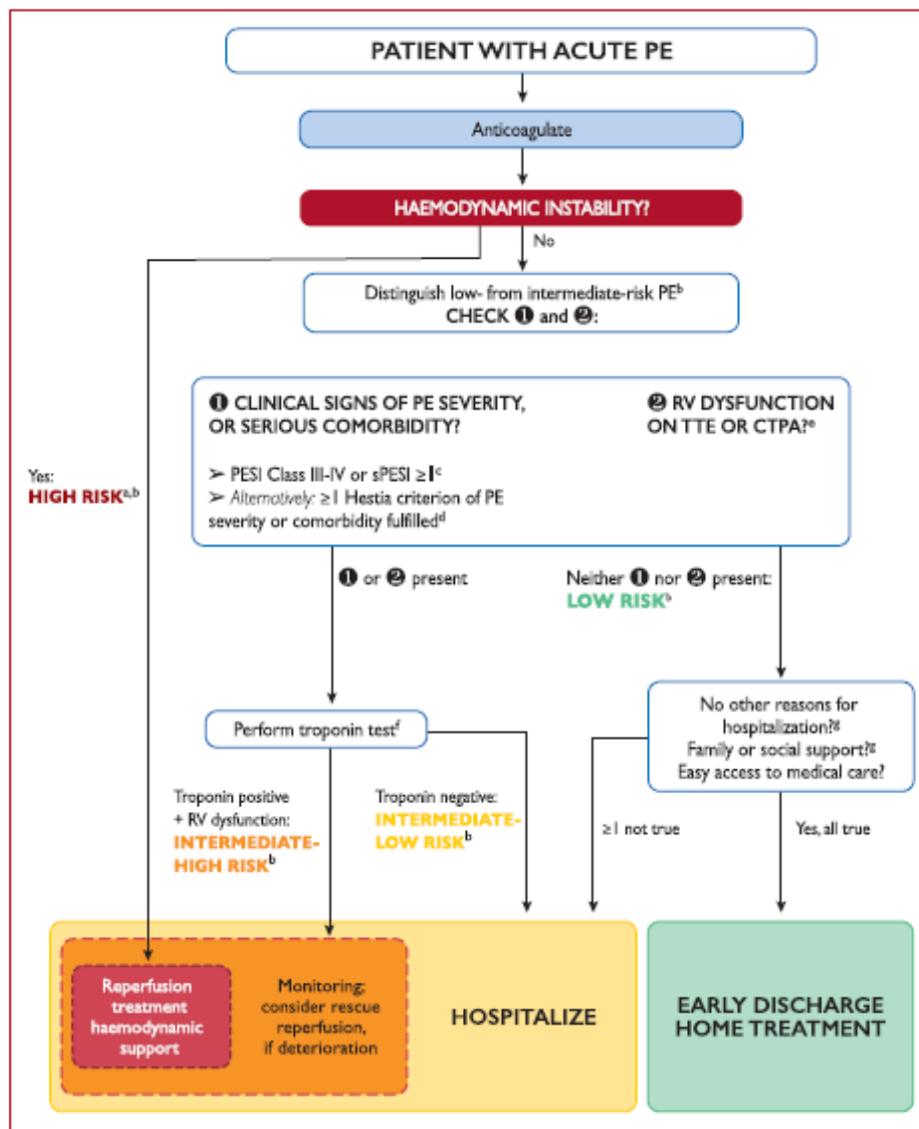
^eIn case of a negative CTPA in patients with high clinical probability, investigation by further imaging tests may be considered before withholding PE-specific treatment.

immagine 18

Ai soggetti con EP a rischio intermedio senza compromissione emodinamica si somministra una terapia anticoagulante parenterale o orale. Questi pazienti non dovrebbero essere tutti ricoverati, riservando questo trattamento a chi presenta comorbidità o condizioni che peggiorano il quadro clinico generale. In particolare, dovrebbe essere monitorato chi ha segni di disfunzione VD, con livelli ematici di troponina positiva in quanto questi soggetti hanno un rischio aumentato di collasso cardiocircolatorio (EP a rischio intermedio-alto). La trombolisi sistemica non è raccomandata, in quanto il rischio di sanguinamenti massivi è maggiore del potenziale benefico. Ma in caso di un quadro evolutivo che porta ad instabilità emodinamica bisogna essere pronti a somministrare un trattamento trombolitico di salvataggio o ad intervenire con un embolectomia d'urgenza.⁵²

Come terapia anticoagulante si somministra LMWH o il fondaparinux per via parenterale, in caso di terapia per bocca i NOAC. Prima di prescrivere i NOAC si ricordi di valutarne l'eleggibilità. Nei soggetti con EP a rischio intermedio può essere considerato l'utilizzo di furosemide. Infatti, la somministrazione di un bolo di furosemide sembra normalizzare rapidamente i livelli plasmatici di troponine BNP, e solitamente è associata alla diminuzione del rapporto VD/VS in quattro ore dalla somministrazione. Questo approccio sembrerebbe anche diminuire il rischio di mortalità a 30 giorni.¹⁵⁸

I pazienti affetti da EP a basso rischio sono soggetti in cui il rischio di mortalità o di complicanze associate è basso. In questi pazienti non sono presenti comorbidità tali da richiedere il ricovero. Pertanto, si può prescrivere una terapia anticoagulante e un trattamento a domicilio dopo aver valutato: la compliance ed il sostegno sociale del paziente.⁵²



Central illustration. Risk-adjusted management strategy for acute pulmonary embolism. CTPA = computed tomography pulmonary angiography/angiogram; PE = pulmonary embolism; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; RV = right ventricular; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index; TTE = transthoracic echocardiogram.
^aSee also emergency management algorithm shown in the online Supplementary Data.
^bRefer to Table 8 for definition of high, intermediate-high, intermediate-low, and low-risk PE.
^cCancer, heart failure and chronic lung disease are included in the PESI and sPESI (Table 7).
^dSee Supplementary Data Table 12 for the Hestia criteria.
^ePrognostically relevant imaging (TTE or CTPA) findings in patients with acute PE, are graphically presented in Figure 3.
^fA cardiac troponin test may already have been performed during initial diagnostic work-up.
^gIncluded in the Hestia criteria.

immagine 19

DURATA DELLA TERAPIA ANTITROMBOTICA

Stabilizzato l'evento acuto di MTV ed impostata una iniziale terapia anticoagulante è importante capire per quanto tempo e con quale intensità sia conveniente proseguire questa terapia farmacologica.

La durata minima della terapia anticoagulante (anche definita terapia della fase acuta) sia per i soggetti con EP che per i soggetti con TVP è di tre mesi. Solitamente i soggetti che interrompono la terapia dopo tale periodo di tempo sono quelli che hanno una MTV provocata da un trauma o a seguito di una chirurgia maggiore.

Nei pazienti che invece hanno avuto un evento trombotico non provocato o associato a fattori di rischio transitorio bisogna valutare se prolungare la terapia anticoagulante oltre a tale intervallo e per quanto tempo.¹¹²

Quindi la durata della terapia antitrombotica dipende dall'evento primario e dal relativo rischio di recidiva di MTV.

La recidiva di MTV è quantificata del 2,5% all'anno per EP provocata da fattori di rischio transitori e del 4,5 % per i soggetti con malattia non provocata.¹⁵⁹

Una stima analoga è stata rilevata tra i soggetti che hanno avuto come primo episodio una TVP.

160

Il rischio di recidiva è diverso a seconda del **tipo di paziente** e della MTV, per questo possiamo distinguere diversi gruppi di soggetti con rischio di recidiva crescente.

(i) Soggetti con un primo episodio associato ad un fattore di rischio reversibile: in questo gruppo troviamo pazienti che hanno avuto un episodio di MTV a seguito di una chirurgia maggiore o ad un trauma,

(ii) Soggetti in cui il primo episodio tromboembolico può essere spiegato da fattori di rischio transitori minori, reversibili, oppure da fattori di rischio persistenti non associati a neoplasie,

(iii) Soggetti in cui non è identificabile alcun fattore di rischio – quindi con una MTV non provocata,

(iv) Soggetti MTV recidivante o con una condizione protrombotica persistente, come ad esempio soggetti affetti da sindrome anti-fosfolipidi,

(V) Soggetti con EP associata a neoplasia in fase attiva.¹⁶¹

term **Categorization of risk factors for venous thromboembolism based on the risk of recurrence over the long-**

Estimated risk for long-term recurrence ^a	Risk factor category for Index PE ^b	Examples ^b
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the Index VTE event (compared to patients without the risk factor)	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with general anaesthesia for >30 min • Confined to bed in hospital (only "bathroom privileges") for ≥3 days due to an acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness • Trauma with fractures
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for first (Index) VTE	<ul style="list-style-type: none"> • Minor surgery (general anaesthesia for <30 min) • Admission to hospital for <3 days with an acute illness • Oestrogen therapy/contraception • Pregnancy or puerperium • Confined to bed out of hospital for ≥3 days with an acute illness • Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days • Long-haul flight
	Non-malignant persistent risk factors	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory bowel disease • Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		<ul style="list-style-type: none"> • Active cancer • One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor • Antiphospholipid antibody syndrome

©ESC 2019

PE = pulmonary embolism; VTE = venous thromboembolism.

^aIf anticoagulation is discontinued after the first 3 months (based on data from Baglin et al.³⁴⁰ and Iorio et al.³⁴¹).

^bThe categorization of risk factors for the index VTE event is in line with that proposed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis.³³⁸ The present Guidelines avoid terms such as 'provoked', 'unprovoked', or 'idiopathic' VTE.

immagine 20

Come riassunto nella tabella il gruppo I ha un basso rischio di recidiva a lungo termine (<3%), i gruppi II e III sono a rischio intermedio (3% -8% di recidiva per anno), mentre i gruppi IV e V sono ad alto rischio >8%.¹⁰⁷

Recommendations for the regimen and duration of anticoagulation after pulmonary embolism in patients without cancer

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Therapeutic anticoagulation for ≥ 3 months is recommended for all patients with PE. ³⁴⁷	I	A
Patients in whom discontinuation of anticoagulation after 3 months is recommended		
For patients with first PE/VTE secondary to a major transient/reversible risk factor, discontinuation of therapeutic oral anticoagulation is recommended after 3 months. ^{331,340,341}	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months is recommended		
Oral anticoagulant treatment of indefinite duration is recommended for patients presenting with recurrent VTE (that is, with at least one previous episode of PE or DVT) not related to a major transient or reversible risk factor. ³⁵⁸	I	B
Oral anticoagulant treatment with a VKA for an indefinite period is recommended for patients with antiphospholipid antibody syndrome. ³⁵⁹	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months should be considered^{c,d}		
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE and no identifiable risk factor. ^{330,331,347,351–353}	IIa	A
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a persistent risk factor other than antiphospholipid antibody syndrome. ^{330,352,353}	IIa	C
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a minor transient or reversible risk factor. ^{330,331,352}	IIa	C
NOAC dose in extended anticoagulation^e		
If extended oral anticoagulation is decided after PE in a patient without cancer, a reduced dose of the NOACs apixaban (2.5 mg b.i.d.) or rivaroxaban (10 mg o.d.) should be considered after 6 months of therapeutic anticoagulation. ^{352,353}	IIa	A
Extended treatment with alternative antithrombotic agents		
In patients who refuse to take or are unable to tolerate any form of oral anticoagulants, aspirin or sulodexide may be considered for extended VTE prophylaxis. ^{355–357}	IIb	B
Follow-up of the patient under anticoagulation		
In patients who receive extended anticoagulation, it is recommended that their drug tolerance and adherence, hepatic and renal ^f function, and bleeding risk be reassessed at regular intervals. ²⁵⁹	I	C

b.i.d. = bis in die (twice a day); DVT = deep vein thrombosis; NOAC(s) = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant(s); o.d. = omni die (once a day); PE = pulmonary embolism; VKA = vitamin K antagonist; VTE = venous thromboembolism.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThe patient's bleeding risk should be assessed (see Supplementary Data Table 14 for prediction models) to identify and treat modifiable bleeding risk factors, and it may influence decision-making on the duration and regimen/dose of anticoagulant treatment.

^dRefer to Supplementary Data Table 9 for therapeutic decisions in specific clinical situations.

^eIf dabigatran or edoxaban is chosen for extended anticoagulation after PE, the dose should remain unchanged, as reduced-dose regimens were not investigated in dedicated extension trials.^{313,350}

^fEspecially for patients receiving NOACs.

immagine 21

Ai soggetti con un rischio di recidiva <3% annuo viene indicata dalle linee guida con evidenza IB una terapia anticoagulante con NAO di 3 mesi.¹⁰⁷

Una terapia anticoagulante oltre i tre mesi è consigliata ai gruppi II e III ovvero a soggetti con MTV ricorrente non associata a fattori di rischio reversibili e a chi ha una sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi; questo è dovuto al frequente riscontro di recidiva elevata a seguito della sospensione terapeutica.¹⁶²

La terapia anticoagulante a tempo indeterminato dev'essere presa in considerazione per i soggetti del IV gruppo, in cui la MTV è non provocata.

La terapia anticoagulante a tempo indeterminato dopo i primi sei mesi con specifici tipi di NAO (apixaban 5 mg x 2, rivaroxaban 20 mg x 1) viene proseguita con un dosaggio ridotto (apixaban 2.5 mg x 2o rivaroxaban 10mg x1).¹⁶³

Ai soggetti che non tollerano i NAO si può proporre una terapia a tempo indefinito con aspirina (100 mg /die – classe FANS) o sulodexide (250 mg X 2 volte al giorno - classe antitrombotico eparinico).^{164,165}

La prosecuzione della terapia anticoagulante è associata sia ad una riduzione della recidiva di MTV che ad un aumentato rischio emorragico, pertanto, nella scelta della terapia antitrombotica a lungo termine impatta anche il rischio di provocare sanguinamenti che possono causare eventi clinici significativi (ricovero per sanguinamenti, emorragie interne, emorragie intracraniche).

Il rischio di sanguinamento associato all'uso di terapia antitrombotica dipende dalla presenza di un sanguinamento attivo o recente (<30 giorni), lesioni associate a potenziali sanguinamenti come un'ulcera peptica, da chirurgia recente <14 giorni, patologia renale severa, neoplasia attiva.¹⁶⁶

È importante sottolineare che anche nei soggetti che non hanno alcun apparente rischio di sanguinamento sottoposti a terapia anticoagulante, il rischio di sanguinamento è tra 0,8% e 1.6% ed è paragonabile al rischio che hanno i soggetti che non assumono anticoagulanti.¹⁶⁷

Pertanto, la decisione nello stabilire la durata della terapia anticoagulante il medico curante deve valutare il rischio di recidiva di MTV, il rischio emorragico e le preferenze del paziente e dei suoi familiari (quest'ultima condizione rilevante quando il paziente che ha avuto una MTV sia anziano, con turbe della memoria e con dipendenza da altri "carers" per la somministrazione giornaliera della terapia).¹⁰⁷

DOAC o VKA e Rischio Emorragico

L'incidenza di sanguinamenti maggiori in soggetti in terapia con VKA è del 3%. I farmaci antitrombotici DOAC rispetto a VKA sono associati ad una riduzione del 40% dei sanguinamenti maggiori.¹⁶⁸

I sanguinamenti maggiori si riscontrano prevalentemente nel primo mese di terapia, dopodiché il rischio si riduce e rimane basso nel tempo.

Confrontando Dabigatran con Warfarin si osserva che hanno la stessa efficacia nel ridurre il rischio di recidiva, ma il Dabigatran ha un rischio inferiore di sanguinamento: 0,9% V/S 1,8%.¹⁵⁹ L'efficacia del Rivaroxaban è stata confrontata con una sostanza placebo e con l'aspirina (ASA). Questo studio ha osservato i soggetti che assumevano una delle due terapie per un intervallo di tempo tra i 6 e 12 mesi. Esso ha evidenziato che il rivaroxaban rispetto al placebo riduce le recidive dell'80% con un aumento dei sanguinamenti del 6%. Il confronto tra 20/10 mg rivaroxaban con 100 mg ASA riduce le recidive del 70 % senza aumentare il rischio di sanguinamenti maggiori.¹⁶⁹

Con l'eccezione del trattamento per periodo ridotto (3/6 mesi per MTV provocata da chirurgia maggiore o da trauma), negli altri casi è importante valutare sempre il rischio di recidiva ed il rischio emorragico. In particolare, è complesso prendere la decisione nei riguardi di pz con MTV non provocata o associata a fattori di rischio persistenti come le trombofilie, in cui è indicata una terapia a tempo indeterminato. In generale i DOAC sono associati ad un rischio inferiore di sanguinamenti ma in caso di trombofilie o nella sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi è meglio utilizzare i VKA.¹¹²

La durata terapeutica nei soggetti con MTV associata a neoplasia

Il maggior rischio di recidiva di MTV è quello associato a neoplasia attiva (V): il tasso assoluto di recidiva rimane elevato del 7-9% confrontandolo con i soggetti con MTV non associati a neoplasia trattati con DOAC (1.5%-3%).¹⁷⁰

In questi soggetti è stata dimostrata un'efficacia maggiore del LMWH nel ridurre le recidive di MTV rispetto ai VKA senza causare un maggior rischio di sanguinamenti. Il LMWH diminuisce il rischio di recidiva di MTV del 40%, ma è associata ad un onere importante per

i pazienti legato sia al costo economico che alla somministrazione sottocute del farmaco.¹⁷⁰

Pertanto, si ritiene che i DOAC potrebbero essere un trattamento più maneggevole per i soggetti con pregressa MTV associata a neoplasia attiva a causa del loro costo inferiore e della somministrazione orale a regime flessibile: per Edoxaban e Rivaroxaban vi sono dei dati di specifici trials, per altri DOAC vi sono trials in corso.¹⁰⁷

Un trial ha confrontato la somministrazione di Edoxaban (60 mg/die) con LMWH per una durata di sei mesi: nei primi cinque giorni è stato somministrato LMWH poi in un gruppo è stata sostituito con edoxaban mentre nell'altro gruppo si è continuato con la deltaeparina. Tra i due gruppi di studio non sono emerse differenze né sul tasso di recidive né di sanguinamenti maggiori, fatta eccezione per un maggior rischio di sanguinamento nei soggetti che assumono edoxaban ed hanno una neoplasia a livello gastrointestinale.¹⁷¹

Uno studio analogo ha confrontato l'efficacia del rivaroxaban (15 mg al giorno per 3 settimane poi 20 mg die) e della deltaeparina, con risultati paragonabili a quello sopracitato.¹⁷²

Sulla base di questi studi i soggetti con pregressa EP e neoplasia attiva dovrebbero essere incoraggiati ad assumere LMWH per 3/6 mesi; successivamente possono proseguire con tale terapia o assumere edoxaban o rivaroxaban. Questa scelta è possibile per quei soggetti che non hanno problemi nell'assorbimento gastrointestinale, non hanno un'insufficienza renale né una neoplasia gastrointestinale.¹⁰⁷

Una volta che la neoplasia è stata curata, il rischio di recidiva diminuisce e la terapia anticoagulante può essere interrotta. Ma non è semplice definire guarita una neoplasia. È stato proposto uno score che possa predire il rischio di recidiva di MTV in soggetti con neoplasia. Questo score ha un punteggio che varia da -3 a +3 e prende in considerazione quattro predittori indipendenti: il sesso, il sito del tumore primitivo lo stadio del tumore, la presenza di un precedente episodio di MTV.

Ottawa Score for Recurrent VTE Risk in Cancer-Associated Thrombosis

Variable	Regression Coefficient	Points
Female	0.59	1
Lung cancer	0.94	1
Breast cancer	-0.76	-1
TNM* stage I	-1.74	-2
Previous VTE	0.40	1
Clinical probability		
Low (≤ 0)	...	-3 to 0
High (≥ 1)	...	1 to 3

immagine 22

I soggetti con score <0 hanno un basso rischio di recidiva che si aggira intorno al 4.5%, mentre i soggetti con uno score >1 hanno un alto rischio di recidiva di MTV che raggiunge il 19%.¹⁷³

La terapia ad oggi consigliata per i soggetti con MTV associata a neoplasia consiste in un primo periodo di 3/ 6 mesi di terapia con LMWH proseguendo con la stessa terapia oppure cambiando trattamento e utilizzando un DOAC, fino a guarigione dalla neoplasia.¹⁰⁷ È importante ricordare che in quei soggetti con neoplasia attiva che non possono iniziare una terapia anticoagulante è indicato impiantare un filtro cavale.

CONTRIBUTO PERSONALE

Contributo Sperimentale. La Malattia tromboembolica venosa in fase acuta. Osservazioni Personali su Pazienti Ricoverati tra il 2016 ed il 2021 nel Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Policlinico San Martino, Genova

Abstract

Background e Razionale. La Malattia Tromboembolica venosa (MTV) in fase acuta è una causa frequente di mortalità CV. Il suo trattamento è descritto da specifiche linee guida, la cui applicazione varia nei singoli Centri.

Disegno dello Studio: Studio clinico retrospettivo monocentrico su pazienti (pz) ospedalizzati con MTV in fase acuta presso il Policlinico San Martino, Genova,ITA.

Obiettivi: Descrizione di: 1. tipo di MTV (Non provocata [NP], Provocata [P], Associata a K [K]) e livelli di biomarcatori cardiaci in relazione a sottogruppi di MTV, 2. Criteri per uso di terapia trombolitica (LT), 3. Prevalenza di ricerca di trombofilia (FV Leiden, Protrombina G20210A, APL Ab), 4. Prevalenza di fattori associati a potenziale sviluppo di CETPH.

Metodi: sono stati selezionati 145 pz con MTV ammessi presso la Cardiologia del ns Policlinico di Genova (2016–2021). I pz sono stati suddivisi in pz a basso rischio (LR), rischio intermedio basso ed elevato (Int LR/Int HR) e rischio elevato (HR) per mortalità precoce (30 gg) in accordo con le linee guida ESC 2019. È stato utilizzato lo score di Klok per lo sviluppo di CETPH per individuare i candidati a monitoraggio per questa condizione.

Risultati: La mediana di età (+ IQ) dei ns pz è di 73 (58.8-81.3), 58% di essi hanno >70 aa e 54.5% sono di sesso M. Dodici (8.3%) sono HR, 84(57.9%) Int. HR, 40 (27.6%) Int.LR e 9 (6.2%) sono del Gruppo LR, mentre 73 (50.3%), 56 (38.6%) e 16 (11.1%) appartengono alle forme NP, P, K. Elevati livelli di Tnl, proBNP, D-dimero e valori ridotti di FE sono più rappresentati nei pz con HR. L'uso di LT (16.6% dei pz) è stato riservato al 58.3%, 16.7% e 7.5% dei pz rispettivamente con rischio HR, Int.HR, Int.LR. La ricerca per FV Leiden (31.9%), Protrombina G20210A (29.8%) ed APL Ab (32.6%) è distribuita similmente tra i sottogruppi di MTV NP e P. Uno score di Klok >6 è presente solo in 63.4% dei pz con MTV NP.

Conclusioni: La maggior parte dei pz con MTV sono anziani e rientrano nei gruppi HR/Int HR. La LT non è ristretta ai pz ad HR, ma include pz con disfunzione ventricolare dx e uso della "clinical gestalt". La trombofilia è ricercata in un pz su tre, e lo screening per la CETPH deve essere considerata nel subset con MTV NP.

Introduzione:

Il paziente con Malattia Tromboembolica venosa sistemica (MTV) in fase acuta, che comprende embolia polmonare e trombosi vene profonde degli arti inferiori, atterra in Ospedale frequentemente. I Centri di Cardiologia sono contattati qualora i pazienti con MTV abbiano una instabilità clinica che renda appropriato il loro accesso in un ambiente dedicato dotato di monitoraggio emodinamico.

La MTV, come le manifestazioni cliniche multidistrettuali della malattia aterotrombotica, è una patologia promossa da molteplici fattori, di natura genetica o acquisita.

La MTV convenzionale rappresenta la terza più frequente patologia vascolare che richiede quasi sempre una iniziale ospedalizzazione e successivi controlli clinici a distanza. In Ospedale è una causa frequente di morte, e 60% dei casi di MTV è identificata durante un ricovero o a breve distanza da una ospedalizzazione. Una classificazione usata frequentemente per uso predittivo clinico comprende la suddivisione di questi pazienti in quadri di trombosi venosa: “*non provocata*”, “*provocata*” e “*cancer-associated*”. Questa tripartizione ha dei riflessi rilevanti per le scelte terapeutiche successive al ricovero, quali la durata della profilassi antitrombotica richiesta per ridurre successivi episodi di recidiva di trombosi venosa. La MTV “*provocata*” richiede una terapia antitrombotica di durata ridotta rispetto alle altre due condizioni, in cui si può optare per l’uso indefinito di una terapia antitrombotica in funzione della frequente occorrenza di recidive di MTV. Questa opzione di terapia antitrombotica per tempo indefinito si scontra con il rischio inerente di maggiore frequenza di sanguinamenti e di anemizzazione, per cui l’obiettivo di ridurre il rischio di recidive di trombosi con terapia antitrombotica di durata indefinita deve essere frequentemente ri-pesato e rivalutato nei pazienti con indicazione a terapia a tempo indeterminato che sviluppano sanguinamenti che richiedono l’ospedalizzazione. I pazienti che sviluppano ripetutamente sanguinamenti alla ripresa di terapia farmacologica antitrombotica che hanno persistenza di trombosi venosa delle vene profonde degli AA II possono beneficiare di specifici *devices* (filtri cavali) che permettono di interrompere la terapia anticoagulante riducendo significativamente successivi eventi di MTV.

Tra i fattori di rischio e triggers che rendono più frequente lo sviluppo di una trombosi venosa vengono inclusi la immobilizzazione prolungata (spesso associata a interventi di chirurgia o ad allettamento), l’età avanzata, l’uso recente di farmaci (corticosteroidi ad alta dose, terapie ormonali con inibitori delle aromatasi, terapia con *check point inhibitors*). Nelle forme “*non provoke*” di MTV si ricerca una predisposizione genetica alla trombofilia. Tra i fattori di

“trombofilia su base genetica” che predispongono ad un maggior rischio di primi eventi ed in maniera meno significativa ad un maggior rischio per recidive vi sono la presenza di mutazioni in etero/omozigosi per fattori/cofattori della coagulazione (mutazione della protrombina, presenza di FV di Leiden) e la presenza di gruppo ematico “non 0”.

Il paziente ricoverato con MTV riceve una stratificazione clinica durante il ricovero utile per la prognosi intra-ospedaliera con l'aiuto di tre ulteriori strumenti: i. markers di stress di parete miocardica e di danno del cardiomiocita, rappresentati dagli ormoni natriuretici (NTproBNP e BNP) e dalle Troponine (I o T), ii.i parametri ecocardiografici di disfunzione del ventricolo destro, iii.la presenza di PA sistolica < 90 mmHg o al calo durante il ricovero di PA sistolica di 40 mmHg rispetto ai valori precedenti.

Negli Ospedali la Cardiologia ha Unità di Osservazione Cardiologica Intensiva (UTIC) ed Unità di Terapia subintensiva (dotate di monitoraggio al letto).

I Medici del Pronto Soccorso presso cui giungono dal territorio i pazienti con MTV trasferiscono frequentemente in una di queste due Unità degenziali della Cardiologia i pazienti con MTV di complessità intermedia od elevata, in quanto queste Unità Cardiologiche hanno personale addestrato per il trattamento delle emergenze trombotiche vascolari arteriose e venose.

Per la gestione di questi pazienti con trombosi venosa acuta, le figure cardine sono rappresentate da Cardiologi Intensivisti, Cardiologi Interventisti, Cardiochirurghi, Radiologi Interventisti, Pneumologi, Rianimatori con competenza cardiovascolare. Insieme, i componenti di questi Teams prendono decisioni per l'uso di terapia trombolitica sistemica o loco-regionale, di trombectomia con catetere, di embolectomie chirurgiche facilitate talvolta dall'uso di presidi di ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).

L'atterraggio di pazienti con MTV in fase acuta in un reparto di Cardiologia ha il vantaggio di potere operare scelte con personale adeguato qualora l'instabilità dinamica del pz richieda uso dei farmaci e delle procedure sopracitate che richiedano ambienti e personale dedicato ad un monitoraggio non convenzionale.

Al momento della dimissione, importanti snodi decisionali includono la durata della terapia e l'individuazione precoce di pazienti che sono candidati a follow-up ravvicinati per identificare la “*post -PE syndrome*”, che include lo sviluppo di ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica [CTEPH].

Riassumendo, lo staff di Cardiologia si trova sempre di più proiettato in scelte decisionali che riguardano la gestione immediata di fasi acute di MTV e nella impostazione di successivi controlli, per le quali non vi sono linee guida e/o algoritmi codificati.

L'obiettivo delle nostre osservazioni è stato di studiare l'epidemiologia, la presentazione clinica, le indagini diagnostiche ed il trattamento della MTV attuato in un Centro di Cardiologia, considerando il primo contatto dei Cardiologi con questi pazienti. Specificamente, ci siamo proposti di:

1. delineare il fenotipo clinico e di laboratorio del paziente con MTV afferente alle cure dei Cardiologi usando anche sottogruppi che permettono una stratificazione prognostica intraospedaliera,
2. Descrivere i criteri usati per l'uso della terapia trombolitica,
3. Quantificare la ricerca di Trombofilia nel nostro setting di pazienti,
4. Quantificare la prevalenza di fattori associati a potenziale sviluppo di CTEPH.

Metodi

Disegno dello Studio: studio retrospettivo osservazionale compiuto presso il Policlinico San Martino, Genova, in cui i Cardiologi sono stati contattati per ammettere nelle Unità cardiologiche (Terapia Intensiva cardiologica, Reparto con letti di monitoraggio di Unità Subintensiva) i pazienti (145) per un quadro di MTV in fase acuta. Il periodo di studio considerato è tra Gennaio 2016 e Aprile 2021.

Parametri misurati: sintomi e segni di rilevanza clinica per la stratificazione del paziente con MTV sono stati riportati all'ingresso (SpO₂, frequenza cardiaca, valori pressorii, elettrocardiogramma). Una lista di variabili demografiche, di fattori predisponenti alla MTV e un elenco dei fattori di rischio tradizionali per malattie aterotrombotiche sono stati raccolti. Informazioni sulla terapia farmacologica e non farmacologica usata dai pz pre-ricovero, durante il ricovero ed al momento della dimissione sono state tabulate.

Definizione di fattori predisponenti alla malattia tromboembolica venosa sistemica:

tra i fattori predisponenti alla MTV abbiamo tabulato i seguenti:

Physical trauma	Injury to a vein that may be caused by a broken bone, muscle injury, or other serious injury to the body
Surgery	Major surgery, particularly of the pelvis, abdomen, hip, or knee within 4 weeks from VTE.

Immobilisation	Confined to a bed or wheelchair for long periods of time due to a hospital stay, injury, or illness.
Age	Age 55 or older # Age 70 or older
Long term disease	Heart or lung conditions, or diabetes, nephrotic syndrome, paraproteinemia, Behcet disease, porphyria
Immobilisation	Bed rest > 2 day duration
Long Flight	Trip > 8 hours duration
Obesity	BMI > 30
Hx familiar for VTE	having at least 1 firstdegree (parents, brothers, sisters) relative affected before age 50 years
Hx familiar for VTE	having at least 2 first degree (parents, brothers, sisters) relative affected regardless of their age
Post-partum	Within 3 months
Cancer	diagnosis of malignancy within 5 years before or within 6 months after the index date.
Protein C - S Deficiency	Not used if pregnant/puerperium /oral contraceptive use # not used if VKA is taken
Protein C - S Deficiency *	Need re-testing
Irrevers. immobilisation	Paralysis after stroke / after multiple sclerosis
Acute Medical conditions	Acute HF, respir. failure, severe infections, sepsis, stroke, inflammatory bowel disorders
Medical treatments	Erythropoietin, anti-angiogenic therapies
Taller people	More 178 - holds true both for men and women
Blood groups non-O	mediated by higher FVIII levels
Alcohol Abuse	different from moderate alcohol intake

Altre informazioni raccolte hanno riguardato:

i tipi di esami svolti per la diagnosi e la stratificazione prognostica precoce della MTV, che includono fra gli altri Doppler venoso degli AAIL, TC toracica ed addominale con mdc, Ecocardiogramma Doppler;

la classificazione dei triggers di precipitazione della MTV nelle sue forme di “*provoked MTV*”, “*unprovoked MTV*”, “*cancer-associated MTV*”.

Stratificazione di rischio precoce: abbiamo seguito la classificazione presente nelle linee guida ESC 2019, sviluppate con l’obiettivo di aiutare il Medico Curante dei pz a individuare il sottogruppo con indicazione ad effettuare una immediata strategia di riperfusione (gruppo ad alto rischio, **high risk**) per presenza di instabilità emodinamica, il gruppo a rischio ridotto candidabile ad una dimissione precoce (gruppo a basso rischio, **low risk**), e due gruppi con rischio intermedio sulla base di segni di sovraccarico destro (ecocardiogramma, TC torace) e di incrementi delle troponine: il rischio intermedio alto (intermediate-high) ed il rischio intermedio basso (intermediate-low) viene assegnato dalla presenza di entrambi o soltanto di uno fra questi due predittori.

Definizione di Parametri di Rischio Aterotrombotici: la condizione di **Ipertensione Arteriosa** è stata definita dalla presenza di valori di PA sistolica ≥ 140 mm Hg o di PA diastolica ≥ 90 mm Hg, o se un partecipante allo studio stava assumendo terapia anti-ipertensiva. La pressione arteriosa veniva misurata 3 volte manualmente dal personale medico usando uno sfigmomanometro a mercurio con protocollo standard, e calcolata come media escludendo la prima misurazione. Tutte le misurazioni venivano ottenute al momento della visita con il Cardiologo. I pazienti venivano considerati essere portatori di **Diabete Mellito (DM)** se questa condizione clinica era stata diagnosticata in precedenza da un Medico o se stavano ricevendo insulina o farmaci per il controllo del Diabete Mellito, o se avevano avuto, in due separate misurazioni a digiuno, valori di glicemia ≥ 126 mg/dL. Lo **stato di fumatore** comprendeva la separazione di condizione di ex-fumatore e di attuale fumatore (fumatore attuale od interruzione avvenuta negli ultimi 12 mesi). Lo stato di **dislipidemia** veniva definito da una combinazione di dati ricavati da nostra intervista e da misurazioni di laboratorio, in cui si identificava lo stato di dislipidemia tramite la presenza di livelli di Colesterolemia Totale uguale o superiore a 200mg/dL, livelli di LDL-colesterolo uguale o superiore a > 120 mg/dL o livelli di HDL uguali o inferiori a 35 mg/dL. Il quadro di **compromissione di funzione renale** veniva tabulato in relazione ai livelli di filtrato stimato tramite la formula CKD-EPI.¹⁷⁴

Il quadro di **broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** e la diagnosi di BPCO veniva posta sulla base di sintomi e segni (tosse, espettorato, dispnea da sforzo) e confermata da esame spirometrico.

La presenza di **anemia** veniva definito in accordo ai parametri definiti dalle linee guida sull'anemia derivanti dalla World Health Organization (WHO)¹⁷⁵

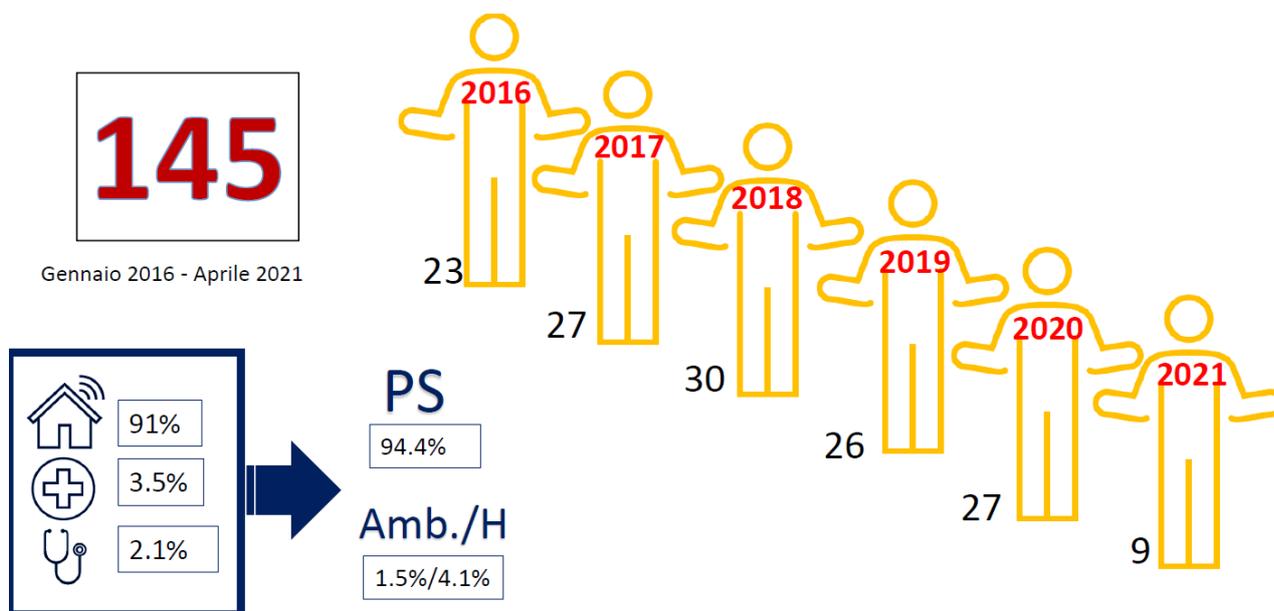
Riguardo alla tipologia di **cardiopatía strutturale**, i parametri di misure e funzione cardiaca sono stati derivati dalle informazioni sulla storia clinica, da riscontri elettrocardiografici e di imaging non invasivo (ecocardiogramma, Scintigrafia miocardica) ed invasivo (coronarografia, TC coronarica).

Statistica:

Abbiamo riportato i dati derivanti dalla nostra popolazione di pazienti usando analisi parametriche e non parametriche (conte, percentuali, media e deviazione standard, mediana ed interquartili al 25% e 75%) per variabili categoriche e continue. Abbiamo usato il programma StatView per analizzare i dati ed i parametri raccolti e per organizzarli in sottogruppi da evidenziare nelle tabelle sotto riportate.

Risultati:

1. Fenotipo clinico e di laboratorio del paziente con MTV afferente alle cure dei Cardiologi.



Centoquarantacinque pazienti sono arrivati alle ns cure negli anni in cui abbiamo effettuato le ns osservazioni. Il numero dei pazienti è rimasto stabile negli anni dello studio. Nella figura si evidenzia che la maggior parte degli accessi (oltre 9 su 10 pazienti) giunge in Ospedale proveniente dal proprio domicilio. L'accesso preferenziale ospedaliero avviene con i canali standard del triage di Primo Soccorso, da cui i pazienti poi sono trasferiti in cardiologia. I più rari accessi diretti in Cardiologia senza passaggio dal Primo Soccorso sono dovuti a pazienti già presenti in altri reparti (4.1%) e da Ambulatori di Cardiologia (1.5%).

Durata della Ospedalizzazione in Cardiologia:

Giorni di Ricovero	Total	Unprovoked	Provoked	K associated
N	132	69	47	16
Giorni (mean±SD)	9.3± 7.1	7.9 ± 4.3	9.5 ± 5.3	15.7 ± 15.1

Giorni di Ricovero	Total	Low	Int Low	Int High	High
N	145	9	40	84	12

Giorni (mean±SD)	9.3 ± 7.1	7.8 ± 4.7	8.8 ± 10.4	8.8 ± 4.3	16.9 ± 8.0
-------------------------	-----------	-----------	------------	-----------	------------

La durata della Ospedalizzazione in Cardiologia è stata di 9.3± 7.1 giorni. La durata media non ha grandi discostamenti tra i gruppi “unprovoked” e “provoked”, mentre isolati pazienti con la forma di “K associated” mostrano una notevole variabilità nei tempi di degenza in cardiologia. Similmente il gruppo “high-risk” derivante dalle Linee Guida ESC ha una durata di degenza media prolungato rispetto ai restanti tre gruppi di pazienti con MTV.

Variabili Demografiche e di FdR aterotrombotici.

	All MTV	Low risk	Int- L	Int- H	High	P
N	145	9	40	84	12	
Age, (years)	69.5 ± 16.2	49.4 ± 18.5	68.1 ± 16.3	70.9 ± 14.9	74.7 ± 19.8	<0.01
Heart rate, (bpm)	95.4 ± 22.9	87.4 ± 8.4	85.5 ± 19.2	101.5 ± 22.8	102.5 ± 27.9	<0.01
Systolic BP, (mm Hg)	132.2 ± 23.7	140.3 ± 9.8	136.9 ± 18.5	135.2 ± 22.4	90.3 ± 10.4	<0.01
Diastolic BP, (mm Hg)	80.2 ± 14.4	88.7 ± 10	80.9 ± 8.3	81.6 ± 15.6	60.5 ± 9.6	<0.01
Old MI, (%)	8.5 %	11.1%	7.9%	7.5%	8.3 %	NS
Chronic AFib, (%)	8.7%	11.1%	11.8%	11.4%	0%	<0.05
Current Smoker, (%)	18.5 %	44.44%	20%	15.3%	12.5%	<0.05
Hx of Smoking, (%)	43.3 %	44.4%	31.4%	50 % 4	33.3%	NS
Hx of IPT, (%)	63.8%	44.4%	69.2%	62.9 %	66.6%	NS
Hyperlipidemia%	51.1%	77.8%	46.2%	50.6%	50%	<0.05
Lung Disease, (%)	15.5%	22.2%	12.8%	14.6%	25%	NS
Male sex, %	54.5%	33%	61.5%	53.7%	25%	<0.05
Hx of DM, (%)	14.8%	0%	12.8%	14.6%	33.3%	<0.05

La nostra popolazione di pazienti con MTV è anziana, con una mediana di 73 anni. In particolare, nel sottogruppo High risk 3 pazienti su quattro hanno un’età superiore a 70 aa, che fa ipotizzare che l’uso di terapie farmacologiche impegnative che si dovrebbero considerare precocemente in questi pazienti possono avere degli ostacoli alla loro implementazione. Il quadro di stress emodinamico presente nei pazienti high-risk viene ribadito dai parametri di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa sistolica, che nelle prime 24 h di ricovero sono persistentemente differenti rispetto agli altri gruppi considerati nella tabella.

Parametri Elettrocardiografici:

Tipo di alterazione	%
Tachicardia sinusale (bpm > 100)	38.9 %
Inversione onda T	29 %
Modificazioni tratto ST	26.4%
Blocco di branca dx	14.6 %
Emiblocco anteriore sx	13.2%
Onde Q patologiche	4.9%
Blocco di branca sx	1.3 %
Altre modificazioni	4.9 %
Pattern ECG di impegno camera dx	
Onde T negative da V1 a V4	23.6 %
Blocco di branca dx	14.6 %
Fibrillazione atriale	12.5%
S1Q3T3	8.3%

L'alterazione elettrocardiografica più frequente è rappresentata dalla tachicardia sinusale, presente in 4 su 10 dei nostri pazienti. I pattern che più frequentemente sono associati a "collasso emodinamico" e ad "impegno delle camere dx" sono di reperto meno frequente (1 su 4 dei nostri pazienti). Essendo comunque presenti in una quota significativa di pazienti, questi patterns di alto rischio possono guidare al momento del triage una allocazione più rapida a test per identificare/escludere la presenza di MTV in pazienti che si presentano con sintomi sospetti per tale quadro.

Fattori predisponenti allo sviluppo di MTV:

MTV Risk factors

Active Cancer	(16/145)	10.4%
Overweight (BMI>25)	(38/87)	43.7%
Physical Trauma	(3/142)	2.1%
Long Term Disease	(21/145)	14.5%
Previous VTE	(19/117)	16.2%

Irr. Immobilization	(11/145)	7.6 %
Post-Surgery (<4 weeks)	(20/145)	13.8%
Acute Medical Conditions	(38/143)	26.6%
Non 0 Blood group	(35/51)	68.6%

NB. I singoli pz possono essere portatori di più di una condizione

Molteplici condizioni di rischio per MTV sono presenti nella ns popolazione. Aldilà del frequente riscontro di età > 70 aa, gruppo ematico non 0, ridotta mobilità per molteplici motivi, la condizione di sovrappeso possono indurre più frequentemente lo sviluppo di trombosi venosa, per cui la stima di incidenza di questa condizione di 1 soggetto su 1000, attribuibile agli adulti, sottostima l'impatto di insorgenza di questa condizione nella nostra popolazione.

Distribuzione di Danno renale e di danno Epatico:

	All TEP/DVT	Low risk	Int- L	Int- H	High	P
Kidney Disease, %	83.1%	40%	80%	81.8%	83.3%	<0.01
Liver Disease, %	2.1%	0%	2.6%	2.4%	8.3%	NS

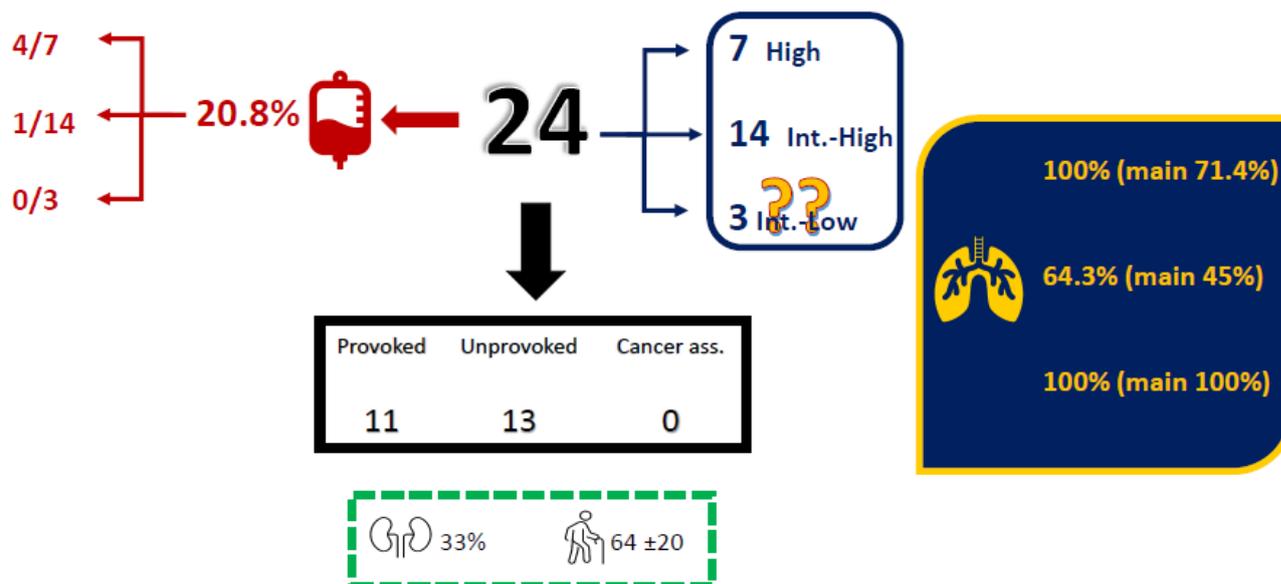
Con l'eccezione del gruppo "low-risk", l'impatto della presenza del danno renale è rilevante. Età avanzata e riduzione del filtrato renale rappresentano degli ostacoli all'uso prolungato di una protezione antitrombotici quanto con l'eccezione del gruppo "low risk" i restanti gruppi della nostra popolazione presentano un danno renale moderato in 8 casi su 10. Meno rilevante è invece il contributo del danno epatico come trigger per anemizzazione associato alla terapia antitrombotica prolungata.

Parametri ematochimici nei Sottogruppi di pazienti:

Test di laboratorio	Total	Low	Int-Low	Int-H	H	P
proBNP, (pg/mL)	2556 (866 - 6487)	79 (57 -115)	1047 (389 - 4244)	3193 (1435-7327)	4263 (2426 - 18507)	<0.05
Troponin I	0.86±1.8	0.01±0.0	0.3±0.9	0.9±1.0	2.8±5.1	<0.05
eGFR (ml/min/1.73 m²)	70.8 ± 24.4	98.4 ± 18.1	76.8 ± 23.1	66.4 ± 23.5	59.6 ± 23.6	<0.01
Cholesterol (mg dL⁻¹)	163.5 ± 39.3	167.2 ± 35.9	159.5 ± 40.9	166.9 ± 38.6	159.3 ± 43.9	NS
Triglycerides (mg dL⁻¹)	119.6 ± 47.6	106.3 ± 36.4	116.4 ± 53.9	122.5 ± 48.1	123.3 ± 37.1	NS
HDL-cholesterol (mg dL⁻¹)	43.3 ± 16.8	51.2 ± 21.9	42.5 ± 15.4	43.6 ± 16.8	35.5 ± 19.2	NS
LDL-cholesterol (mg dL⁻¹)	105.6 ± 34.2	104.6 ± 25.9	102.8 ± 36.6	108.8 ± 32.6	100.5 ± 44.1	NS
Glycemia mg dL⁻¹)	149.3 ± 65.2	102.5 ± 13.4	138.9 ± 23.9	160.3 ± 79.4	153.8 ± 33.2	NS
Serum fibrinogen (mg dL⁻¹)	373 (297 – 454)	383 (315 - 453)	382 (306 -489)	384 (313-441)	316 (171-372)	<0.05
C-reactive protein (mg L⁻¹)	51.8 ± 76.2	30.3 ± 23.8	53.5 ± 77.5	53.9 ± 81.2	53.1 ± 73.5	NS
White blood cell count (mm⁻³)	10968 ± 3851	8666 ± 1986	11245 ± 3492	11059 ± 3951	12413 ± 4921	NS
Serum albumin (g/L)	32.8 ± 5.1	36.5 ± 2.8	33.1 ± 5.3	32.8 ± 5.1	29.9 ± 4.9	<0.05

I livelli di biomarcatori di stress di parete (proBNP) e di danno miocardico (TnI) sono distribuiti diversamente tra i pz per sottogruppi con differente rischio clinico. Una progressiva riduzione di filtrato renale viene osservata tra il gruppo low risk ed il gruppo high risk. Similmente i livelli di albuminemia sono ridotti nei pz di high risk, dato che verosimilmente è riferibile al quadro più severo di infiammazione sistemica presente in questo sottogruppo di pazienti.

2. Uso della terapia Trombolitica



Le recenti linee guida ESC 2019 posizionano l'uso della trombolisi sistemica con evidenza IB nel gruppo ad alto rischio, mentre come uso di routine la terapia trombolitica non è raccomandata nei pz a rischio intermedio e nel rischio low (evidenza IIIB).

Questa raccomandazione per i pz a rischio intermedio ed a rischio basso è pesata sull'eccesso di sanguinamenti severi che può essere causato dalla terapia trombolitica in un setting di pazienti in cui non vi sia uno stato di iniziale shock cardiogeno, che comporta un numero elevato di morti. Il gruppo che più frequentemente fa la trombolisi è come atteso il sottogruppo "high-risk", con circa 6 pazienti su 10 che eseguono questa strategia. Il numero non è maggiore in quanto alcune caratteristiche dei singoli pz di questo gruppo (ex età avanzata) rendono problematica la sicurezza di potere usare questa strategia ad ampio spettro. Bisogna anche notare che pazienti di differenti gruppi hanno ricevuto questa terapia, e ciò può essere stato scelto dal Medico Curante per la contemporanea presenza di una trombosi con caratteristiche di alto rischio associata ad una disfunzione ventricolare destra significativa. Per ragioni di sicurezza, non abbiamo documentato l'uso di terapia trombolitica nei pazienti con "cancer-associated" MTV. I sanguinamenti associati all'uso di questo farmaco sono stati frequenti (20%), ma la selezione dei pazienti che ha ricevuto tale farmaco ha permesso di evitare l'evento più temuto di bleeding, rappresentato dall'emorragia intracranica.

3. Quantificare la ricerca di Trombofilia

La trombofilia ha componenti genetiche e componenti acquisite. In passato, la identificazioni di alterazioni protrombotiche associate a livelli più elevati di substrati procoagulanti legate a polimorfismi per singoli fattori/cofattori della coagulazione (ex F V Leiden, mutazione G20210A per la protrombina) sono state attivamente ricercate nella maggiorparte dei quadri di trombosi arteriosa e venosa, in quanto si ipotizzava che la presenza di mutazioni in eterozigosi ed in omozigosi per questi elementi fossero predittori indipendenti di rischio aumentato per eventi precoci e per recidive di trombosi, e come tali dovessero essere conosciute dai Curanti di questi pazienti per disegnare trattamenti più potenti o prolungati.

L'iniziale entusiasmo ha subito un ridimensionamento, ed ora evidenza di utilità nel cercare queste trombofilie genetiche è limitata alla ricerca di mutazioni "loss -of function" (ATIII, proteina C, proteina S). Queste ultime, nel setting acuto della MTV, non forniscono informazioni attendibili, perché per tali proteine i livelli ridotti sono legati alla fase acuta della malattia. Inoltre, studi prospettivi di coorte finalizzati a definire se i pazienti con mutazioni in eterozigosi di FV Leiden e di mutazione G20210A mostrassero un più elevato numero di eventi rispetto ai pazienti senza queste mutazioni hanno dimostrato un sostanziale simile numero di eventi.

È stato inoltre ri-definita la rilevanza di specifiche trombofilie su basa acquisita. In particolare, è attualmente suggerito che i pazienti con MTV possano beneficiare della ricerca di presenza di Sindrome da Anticorpi per antifosfolipidi (APS), che include una storia di trombosi o di specifiche complicanze in gravidanza associate alla positività/livelli elevati di uno tra i seguenti tre elementi: lupus anticoagulant (LAC), anticorpi anticardiolipina (aCL) ed anticorpi anti beta2-glicoproteina I (aβ2GPI).

Altri anticorpi antifosfolipidi possono essere ricercati, quale quelli per il dominio I della beta2-glicoproteina I (aDI) e gli anticorpi antifosfatidilserina-protrombina (aPS/PT), ma questi non sono ancora inclusi nei criteri diagnostici correnti per la stratificazione dei pazienti con APS.

Il LAC è il più potente predittore di rischio trombotico, ma nella fase acuta della MTV vi possono essere interferenze con il suo dosaggio, quali la presenza di terapia anticoagulante (attendibile solitamente dimostrarne la presenza con eparina non frazionata ev, con VKA se INR è < 1.6, con LMWH se ultimo dosaggio di questo non venga fatta nelle 12 ore precedenti; solitamente non attendibile il dosaggio di LAC in pazienti che assumono DOAC, a meno che il laboratorio abbia a disposizione antidoti per DOAC da usare al momento del dosaggio del DOAC), alti livelli di fattore

VIII (sottostima presenza di LAC, accorciando aPTT) o di proteina C reattiva (falsi positivi per LAC quando i pz hanno livelli elevati di PCR).

Pertanto, la APS, se sospettata al momento del ricovero, deve essere confermata con un secondo prelievo, che di solito si effettua a 12 settimane di distanza dal primo. Avere una APS è una informazione essenziale, perché tanto una tripla che una doppia che una singola positività confermata rende più indicato l'uso di Coumadin rispetto a DOAC.

Tra i fattori con più elevato rischio per ricorrenza di MTV (>8% annuale), in aggiunta alle neoplasie in fase attiva, le recenti linee guida ESC 2019 posizionano la presenza di APS ed uno o più episodi di MTV "unprovoked".

	Provoked	Unprovoked	Cancer
F V Leiden	31%	35.6%	18.7%
II G20210A	25.5%	35.6%	18.7%
Ab APL	34.5%	31.5%	31.3%

	<50	>50
F V Leiden	82%	25%
II G20210A	82.3%	22.6%
Ab APL	70.6%	27.3%

I dati sopracitati mostrano che ricerchiamo "troppo" il FV Leiden e la mutazione C mentre ricerchiamo "troppo poco" la APS.

Questi elementi sono cercati più consistentemente nei giovani rispetto ai meno giovani. Comunque, l'invito delle linee guida ESC 2019 è stato recepito, in quanto differenziando temporalmente il trend di richiesta di questi esami, scorporandoli tra 2016-2018 e 2019-2021, vi è stata una riduzione di richiesta per FV Leiden (da 36.3% a 26.2%) e per mutazione G20210A (da 32.5% a 26.1%) ed un aumento di richiesta per APS (da 17.5% a 50.7%)

4. Prevalenza di fattori associati a sviluppo di CTEPH.

Tra le sequele della MTV, in uscita dall'ospedale il paziente frequentemente segnala (25-75% dei pazienti) nei successivi 6-12 mesi una riduzione della capacità funzionale di esercizio (dispnea ed astenia per sforzi), che deve essere indagata con attenzione dai Medici che si occupano del paziente nella fase post-dimissione.

È importante identificare il contributo (le componenti possono essere multiple) del *deconditioning*, di pre-esistenti condizioni di elevato BMI, di danno cardiaco o danno parenchimale polmonare, come pure di disturbi promossi dalla terapia assegnata (anemizzazione per terapia antitrombotica), rispetto alla dispnea riconducibile al rimodellamento polmonare causato dalla recente MTV.

In questo ultimo caso la astenia e la dispnea da sforzo progressivo potrebbero essere la spia di una evoluzione a CTEPH. Questa condizione solo se riconosciuta rapidamente dopo la dimissione permette di essere fronteggiata (con farmaci, con trombectomie...) per ridurre la compromissione di qualità di vita progressiva dei pazienti e per potere impattare sulla prognosi di questi pazienti, altrimenti destinati ad un decesso precoce.

La CTEPH è una malattia causata dalla persistente ostruzione delle arterie polmonari associata alla presenza di trombi, che comporta redistribuzione del flusso e rimodellamento secondario del letto microvascolare polmonare. Vi è molta difficoltà a quantificare la frequenza di tale condizione, in quanto in assenza di precauzioni si può sommare il contributo di cause prevalenti e di cause incidenti di CTEPH dopo la dimissione di pz con MTV, sovrastimando la rilevanza di questo fenomeno.

La responsabilità al momento del ricovero è di attuare una selezione dei pazienti da avviare ad un follow-up dedicato, decidendo quando vi sia indicazione, dopo avere effettuato visite mirate ed avere eseguito esami strumentali (somministrazione di scale per valutazione della dispnea, Ecocardiogramma Doppler, Scintigrafia polmonare, TC polmonare, Spirometria, six minute walking test, test cardiopolmonare), ad inviare questi pazienti ad un Ambulatorio dedicato di Ipertensione polmonare, dove essi sono spesso sottoposti ad un iniziale cateterismo cardiaco destro per quantificare le pressioni polmonari e stabilire se vi siano aumentate resistenze.

Il contributo al momento del primo ricovero di pz con MTV è di ricercare i fattori che possono predisporre allo sviluppo di CTEPH.

Esistono liste di comorbidità e di condizioni che si associano più frequentemente allo sviluppo di CTEPH, e la loro ricerca può permettere di operare una selezione per evitare di inviare indiscriminatamente dopo un ricovero per MTV pazienti a fare visite cardiologiche e strumentali in laboratori che cronicamente soffrono del problema di lunghe liste di attesa e di inappropriata della richiesta di prestazioni.

Score di Klok: lo score di Klok è un calcolatore che è stato sviluppato a seguito di uno studio multicentrico con lo scopo di individuare uno score predittivo di CTEPH. Esso rappresenta uno

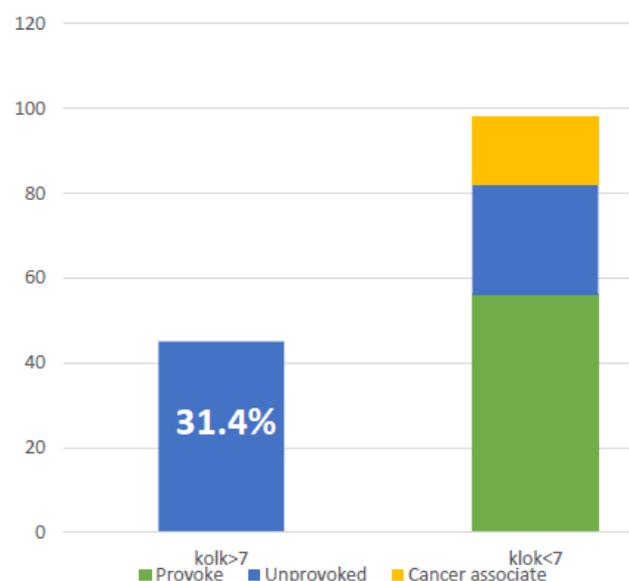
strumento per permettere ai Medici Curanti i pazienti con MTV di considerare uno screening di II° livello per CTEPH, che include solitamente la ripetizione di un Ecocardiogramma, la ripetizione di una TC torace o di una Scintigrafia polmonare, e l'invio (se riscontrate PAPs elevate) per un cateterismo cardiaco destro. La CTEPH ha una bassa frequenza ma è molto invalidante, e bisogna ribadire che il suo riconoscimento precoce ha un impatto significativo sulla qualità di vita, in quanto in questa fase iniziale è una condizione clinica trattabile.

Lo Score di Klok utilizza sei variabili cui si assegna un punteggio:

1. Unprovoked PE (+6), 2. Ipotiroidismo (+3), 3. inizio dei sintomi di MTV da più di quindici giorni dalla diagnosi (+3), 4. segni di disfunzione del Ventricolo destro (+2), 5. Storia di diabete mellito (-3), 6. trombolisi o embolectomia (-3).

Lo score stratifica i pazienti con MTV in due sottogruppi: soggetti a basso rischio e soggetti ad alto rischio per sviluppo di CTEPH. Questi ultimi, identificati da uno score di Klok >6, hanno un rischio stimato del 10% di sviluppare CTEPH: questi soggetti dovrebbero essere considerati per uno screening diagnostico precoce per la ricerca di CTEPH.

CTEPH Risk Factor	
Gruppo sanguineo non 0	68.6%
Ipotiroidismo	15.4%
Cancro attivo	10.4%
Sindrome Anti-fosfolipidi	3.6%
PaceMaker	3.5%



Tra i fattori raccolti che incrementano il rischio per sviluppare CTEPH, è frequente la presenza di gruppo ematico non 0. Da notare che la ricerca di questa informazione (che include avere

documentato in cartella il gruppo ematico del paziente, o averlo effettuato, o averlo scritto nella lettera di dimissione) avviene in tre casi su 10.

Abbiamo riscontrato un punteggio di Klok di alto rischio nel 31.5% dei nostri pazienti, che sono tutti compresi nel sottogruppo di MTV *unprovoked*. Questa distribuzione non deve stupire, in quanto il “vantaggio” di questo gruppo di ottenere un rischio più elevato è facilitato dal fatto che esso rappresenta una variabile che ha un peso rilevante per il punteggio finale.

Conclusioni:

Quattro considerazioni finali che riassumono gli obiettivi di questa indagine sui pazienti ricoverati con MTV tra il 2016 ed il 2021:

1. oltre 6 pazienti su dieci con MTV che afferiscono alla Cardiologia appartengono alle due categoria di impegno emodinamico elevato (*high-risk, intermediate high-risk*) e uno su due ha cause *Unprovoked* per MTV; l'età media dei ns pazienti è circa 70 anni, e 3 pazienti su quattro tra quelli con *high-risk* emodinamico supera questa soglia di età;
2. Nel 15% dei nostri pazienti si ricorre alla terapia trombolitica. Questa terapia non necessariamente è ristretta al gruppo con shock (*high-risk*) che ha indicazione da linee guida di tipo I B;
3. Trombofilia: le mutazioni per FV Leiden e per protrombina G20210A sono ricercate frequentemente ed anche in sottogruppi di MTV non appropriati; la trombofilia non genetica che riguarda la presenza di anticorpi per anti-fosfolipidi è invece scarsamente ricercata nonostante la sua conoscenza sia critica per definire il tipo di anticoagulazione ottimale nei pazienti con evento di MTV; il trend degli ultimi tre anni denota comunque una maggiore appropriatezza di prescrizione (meno richieste per FV Leiden e protrombina G20210A, più richieste per Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi) per questi fattori;
4. È importante trasmettere informazioni sui fattori di rischio per lo sviluppo di CTEPH in lettera di dimissione. Circa 3 su 10 dei nostri pazienti possono essere avviati ad un iniziale follow-up clinico e strumentale mirato a stabilire se sulla base di successivi riscontri essi

debbano afferire a Centri avanzati di studio per la PAH per eseguire un cateterismo cardiaco destro.

BIBLIOGRAFIA

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6
2. Marongiu F, Mameli A, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary Thrombosis: A Clinical Pathological Entity Distinct from Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost*. 2019;45(8):778-783. doi:10.1055/S-0039-1696942
3. *Venous Thromboembolism: Disease Burden, Outcomes and Risk Factors*.
4. Frank B, Ariza L, Lamparter H, et al. Rationale and design of three observational, prospective cohort studies including biobanking to evaluate and improve diagnostics, management strategies and risk stratification in venous thromboembolism: the VTEval Project. doi:10.1136/bmjopen-2015
5. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363-2371. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488
6. Clinical Guides. Thrombosis Canada - Thrombose Canada. Published April 8, 2013. Accessed February 23, 2022. <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-764.
8. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1102-1110. doi:10.4065/76.11.1102
9. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*. 2016;137:3-10. doi:10.1016/j.thromres.2015.11.033
10. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet Lond Engl*. 2016;388(10063):3060-3073. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1
11. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3(8):1611-1617. doi:10.1111/J.1538-7836.2005.01415.X
12. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016;150(1):35-45. doi:10.1016/j.chest.2016.02.638

13. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study. *Am J Med.* 2014;127:829-839. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.041
14. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464-474. doi:10.1038/nrcardio.2015.83
15. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):831-837. doi:10.1001/archinternmed.2011.178
16. Sheh SH, Bellin E, Freeman KD, Haramati LB. Pulmonary embolism diagnosis and mortality with pulmonary CT angiography versus ventilation-perfusion scintigraphy: evidence of overdiagnosis with CT? *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(6):1340-1345. doi:10.2214/AJR.11.6426
17. Bell EJ, Lutsey PL, Basu S, et al. Lifetime Risk of Venous Thromboembolism in Two Cohort Studies. *Am J Med.* 2016;129(3):339.e19-26. doi:10.1016/j.amjmed.2015.10.014
18. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost JTH.* 2007;5(4):692-699. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x
19. Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation.* 2014;129(1):51-56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004768
20. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, Michael O'fallon ; W, Melton ; L Joseph. *Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A 25-Year Population-Based Study.*
21. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017;20(3):135-140. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.002
22. Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: does race matter? *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(2):133-138. doi:10.1007/s11239-010-0503-3
23. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study. *Am J Med.* 2014;127:829-839. doi:10.1016/j.amjmed.2014.03.041
24. Fanikos J, Piazza ; Gregory, Zayaruzny ; Maksim, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2009;102:688-693. doi:10.1160/TH09-04-0266

25. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, Michael O'fallon ; W, Melton ; L Joseph. *Predictors of Recurrence After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Population-Based Cohort Study.*
26. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. *Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis Incidence and Risk Factors.*
27. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130(18):1636-1661. doi:10.1161/CIR.000000000000130
28. Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2014;2(7):573-582. doi:10.1016/S2213-2600(14)70089-X
29. Stein PD, Matta F, Alrifai A, Rahman A. Trends in case fatality rate in pulmonary embolism according to stability and treatment. *Thromb Res.* 2012;130(6):841-846. doi:10.1016/j.thromres.2012.07.011
30. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003;163(14):1711-1717. doi:10.1001/archinte.163.14.1711
31. van Beek EJ, Kuijper PM, Büller HR, Brandjes DP, Bossuyt PM, ten Cate JW. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1997;157(22):2593-2598. doi:10.1001/archinte.157.22.2593
32. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet Lond Engl.* 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/s0140-6736(98)07534-5
33. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004;57(12):1254-1257. doi:10.1136/jcp.2003.013581
34. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998;279(6):458-462. doi:10.1001/jama.279.6.458
35. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism--a practical approach. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:451-459. doi:10.2147/VHRM.S83718
36. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
37. Ageno W, Farjat A, Haas S, et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(2):326-341. doi:10.1002/rth2.12482

38. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-1716. doi:10.1001/archinternmed.2010.367
39. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-787, 787.e1. doi:10.1053/j.gastro.2010.05.026
40. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015;135(1):50-57. doi:10.1016/j.thromres.2014.10.012
41. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
42. Kearon DC. Duration of Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. Published online 2020:9.
43. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Interv Radiol*. 2018;35(2):92-98. doi:10.1055/s-0038-1642036
44. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):458-464. doi:10.1001/archinte.166.4.458
45. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(31):3870-3875. doi:10.1200/JCO.2011.40.1810
46. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006;119(1):60-68. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.058
47. Akl EA, Barba M, Rohilla S, et al. Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006650. doi:10.1002/14651858.CD006650.pub2
48. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi:10.1378/chest.11-2301
49. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9757):2032-2039. doi:10.1016/S0140-6736(10)60962-2

50. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res.* 2015;135(4):666-672. doi:10.1016/j.thromres.2015.02.001
51. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-796. doi:10.1182/bloodadvances.2018017160
52. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
53. Moran J, Bauer KA. Managing thromboembolic risk in patients with hereditary and acquired thrombophilias. *Blood.* 2020;135(5):344-350. doi:10.1182/blood.2019000917
54. Lim MY, Moll S. Thrombophilia. *Vasc Med Lond Engl.* 2015;20(2):193-196. doi:10.1177/1358863X15575769
55. Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010;149(2):209-220. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x
56. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust.* 2019;210(5):227-235. doi:10.5694/mja2.50004
57. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet Lond Engl.* 1995;346(8983):1133-1134. doi:10.1016/s0140-6736(95)91803-5
58. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet Lond Engl.* 1993;342(8886-8887):1503-1506. doi:10.1016/s0140-6736(05)80081-9
59. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(7):729-736. doi:10.1001/archinte.166.7.729
60. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621-647. doi:10.1007/s10654-013-9825-8
61. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):305-311. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.01117.x

62. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(23):2472-2485. doi:10.1001/jama.2009.853
63. Gehring NH, Frede U, Neu-Yilik G, et al. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia. *Nat Genet*. 2001;28(4):389-392. doi:10.1038/ng578
64. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995;85(6):1504-1508.
65. Girolami A, Scarano L, Tormene D, Cella G. Homozygous patients with the 20210 G to A prothrombin polymorphism remain often asymptomatic in spite of the presence of associated risk factors. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2001;7(2):122-125. doi:10.1177/107602960100700208
66. Di Minno MND, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res*. 2015;135(5):923-932. doi:10.1016/j.thromres.2015.03.010
67. Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtierio P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2004;124(4):504-510. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04795.x
68. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(6):1208-1214. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01935.x
69. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(3):367-378. doi:10.1007/s11239-015-1197-3
70. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. 2016;128(19):2343-2349. doi:10.1182/blood-2016-03-703728
71. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. doi:10.1136/bmj.j4452
72. James AH, Rhee E, Thames B, Philipp CS. Characterization of antithrombin levels in pregnancy. *Thromb Res*. 2014;134(3):648-651. doi:10.1016/j.thromres.2014.07.025
73. Moll S. New insights into treatment of venous thromboembolism. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):297-305. doi:10.1182/asheducation-2014.1.297

74. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. The ASH Choosing Wisely® campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013;122(24):3879-3883. doi:10.1182/blood-2013-07-518423
75. Hicks LK, Bering H, Carson KR, et al. Five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2014;124(24):3524-3528. doi:10.1182/blood-2014-09-599399
76. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost*. 2010;104(3):498-503. doi:10.1160/TH09-10-0685
77. Noboa S, Le Gal G, Lacut K, et al. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2008;122(5):624-629. doi:10.1016/j.thromres.2007.12.026
78. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139(2):289-296. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06780.x
79. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
80. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi:10.1002/art.10187
81. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. *Neth J Med*. 2019;77(3):98-108.
82. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, et al. The relevance of “non-criteria” clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):401-414. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.002
83. Ruffatti A, De Silvestro G, Marson P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from 14 cases successfully treated in a single center. A narrative report. *J Autoimmun*. 2018;93:124-130. doi:10.1016/j.jaut.2018.07.001
84. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013;52(8):1397-1403. doi:10.1093/rheumatology/kes388

85. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015;54(1):134-138. doi:10.1093/rheumatology/keu307
86. Oosting JD, Derksen RH, Entjes HT, Bouma BN, de Groot PG. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost*. 1992;67(5):499-502.
87. Galli M, Comfurius P, Barbui T, Zwaal RF, Bevers EM. Anticoagulant activity of beta 2-glycoprotein I is potentiated by a distinct subgroup of anticardiolipin antibodies. *Thromb Haemost*. 1992;68(3):297-300.
88. de Groot PG, Urbanus RT. Antiphospholipid Syndrome--Not a Noninflammatory Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):607-614. doi:10.1055/s-0035-1556725
89. Devreese KMJ, Pierangeli SS, de Laat B, et al. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(5):792-795. doi:10.1111/jth.12537
90. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-2021. doi:10.1056/NEJMra1705454
91. Mchrani T, Petri M. Handbook of systemic autoimmune diseases. 2nd edition. Amsterdam: Elsevier; 2009. Chapter 2: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome:13-34. - Search Results. PubMed. Accessed April 1, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Mchrani+T%2C+Petri+M.+Handbook+of+systemic+autoimmune+diseases.+2nd+edition.+Amsterdam%3A+Elsevier%3B+2009.+Chapter+2%3A+Epidemiology+of+the+antiphospholipid+syndrome%3A13-34>.
92. Ortel TL, Meleth S, Catellier D, et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and an initial venous or arterial thromboembolic event: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(9):2274-2286. doi:10.1111/jth.14936
93. Jackson WG, Oromendia C, Unlu O, Erkan D, DeSancho MT, Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis on antithrombotic therapy. *Blood Adv*. 2017;1(25):2320-2324. doi:10.1182/bloodadvances.2017008185
94. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3(5):848-853. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x
95. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(4):508-512.

96. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev.* 2016;15(12):1120-1124. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.010
97. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2568-2576. doi:10.1002/art.22018
98. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology.* 2009;25(2):48-59.
99. Lowe JB. The blood group-specific human glycosyltransferases. *Baillieres Clin Haematol.* 1993;6(2):465-492. doi:10.1016/s0950-3536(05)80155-6
100. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):1103-1109. doi:10.1160/TH14-05-0457
101. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood.* 1987;69(6):1691-1695.
102. Bowen DJ. An influence of ABO blood group on the rate of proteolysis of von Willebrand factor by ADAMTS13. *J Thromb Haemost JTH.* 2003;1(1):33-40. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00007.x
103. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood.* 2008;111(7):3540-3545. doi:10.1182/blood-2007-11-122945
104. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet Lond Engl.* 1995;345(8943):152-155. doi:10.1016/s0140-6736(95)90166-3
105. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2017;15(7):1251-1261. doi:10.1111/jth.13694
106. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, et al. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH.* 2017;15(5):1040-1043. doi:10.1111/jth.13654
107. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019

108. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128233. doi:10.1371/journal.pone.0128233
109. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2004;2(8):1247-1255. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x
110. Penalzoza A, Soulié C, Moumneh T, et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol*. 2017;4(12):e615-e621. doi:10.1016/S2352-3026(17)30210-7
111. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VEA, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):197-200.
112. Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust*. 2019;210(5):227-235. doi:10.5694/mja2.50004
113. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-420.
114. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207. doi:10.1001/jama.295.2.199
115. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006;95(4):715-719.
116. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-1124. doi:10.1001/jama.2014.2135
117. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10091):289-297. doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1
118. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-2327. doi:10.1056/NEJMoa052367
119. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-468. doi:10.1161/01.cir.85.2.462

120. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-913. doi:10.1016/j.echo.2016.05.016
121. Bova C, Greco F, Misuraca G, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003;21(3):180-183. doi:10.1016/s0735-6757(02)42257-7
122. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):553-560. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.004
123. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331(7511):259. doi:10.1136/bmj.331.7511.259
124. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med*. 2014;63(1):16-24. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.08.016
125. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245-2251. doi:10.1016/s0735-1097(03)00479-0
126. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):243; author reply 244-245. doi:10.7326/0003-4819-128-3-199802010-00015
127. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226-241. doi:10.1002/ejhf.478
128. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):R103. doi:10.1186/cc10119
129. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-759.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.023

130. Novicic N, Dzudovic B, Subotic B, Shalinger-Martinovic S, Obradovic S. Electrocardiography changes and their significance during treatment of patients with intermediate-high and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(4):271-278. doi:10.1177/2048872618823441
131. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1836-1844. doi:10.1093/eurheartj/ehq234
132. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1323-1331. doi:10.1183/09031936.00174514
133. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-430. doi:10.1164/rccm.200803-459OC
134. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):140-148. doi:10.1055/s-0038-1676522
135. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-948. doi:10.1160/th08-05-0285
136. Santos AR, Freitas P, Ferreira J, et al. Risk stratification in normotensive acute pulmonary embolism patients: focus on the intermediate-high risk subgroup. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(4):279-285. doi:10.1177/2048872619846506
137. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48(3):780-786. doi:10.1183/13993003.00024-2016
138. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, et al. Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(4):262-270. doi:10.1177/2048872618799993
139. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;44(3):694-703. doi:10.1183/09031936.00006114
140. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00002
141. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):14-8. doi:10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66

142. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):380-386. doi:10.1161/ATVBAHA.108.162677
143. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.* 2014;12(3):320-328. doi:10.1111/jth.12485
144. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(3):e82-86. doi:10.1016/j.thromres.2009.09.017
145. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1997;80(2):184-188. doi:10.1016/s0002-9149(97)00315-9
146. Stewart LK, Kline JA. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2020;225:82-94. doi:10.1016/j.trsl.2020.05.003
147. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-1544. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.039
148. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol.* 2016;225:128-139. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.036
149. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479-486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
150. Ryan E, Kok HK, Lee MJ. Retrievable IVC filters - Friend or foe. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* 2017;15(2):104-108. doi:10.1016/j.surge.2016.07.003
151. Cook AD, Gross BW, Osler TM, et al. Vena Cava Filter Use in Trauma and Rates of Pulmonary Embolism, 2003-2015. *JAMA Surg.* 2017;152(8):724-732. doi:10.1001/jamasurg.2017.1018
152. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* 2017;24(3):230-232. doi:10.1097/MEJ.0000000000000420
153. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999;27(3):540-544. doi:10.1097/00003246-199903000-00032

154. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984;60(2):132-135. doi:10.1097/0000542-198402000-00009
155. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):130-136. doi:10.1164/ajrccm/145.1.130
156. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21(1):76. doi:10.1186/s13054-017-1655-8
157. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4196-4204. doi:10.1093/eurheartj/ehy464
158. Schouver ED, Chiche O, Bouvier P, et al. Diuretics versus volume expansion in acute submassive pulmonary embolism. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(11):616-625. doi:10.1016/j.acvd.2017.01.016
159. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139(1):19-25. doi:10.7326/0003-4819-139-1-200307010-00008
160. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(25):1661-1665. doi:10.1056/NEJM199506223322501
161. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
162. Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036. doi:10.1136/bmj.d3036
163. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HGM, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334(7595):674. doi:10.1136/bmj.39098.583356.55
164. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davì G, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 2015;132(20):1891-1897. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930
165. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1959-1967. doi:10.1056/NEJMoa1114238

166. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, et al. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost JTH*. 2006;4(11):2367-2372. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02188.x
167. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026
168. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2014;48(5):565-575. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.001
169. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2019;30(3):85-95. doi:10.1097/MBC.0000000000000800
170. Posch F, Königsbrügge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res*. 2015;136(3):582-589. doi:10.1016/j.thromres.2015.07.011
171. Bauersachs R, Khorana AA, Lee AYY, Soff G. Cancer-associated venous thromboembolism: Treatment and prevention with rivaroxaban. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):532-549. doi:10.1002/rth2.12327
172. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378(7):615-624. doi:10.1056/NEJMoa1711948
173. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;126(4):448-454. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051920
174. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
175. B. Finch CA, Hallberg . Blanc. *Nutritional Anaemias Report of a WHO Scientific Group*.

REFERENZE IMMAGINI

1. tabella 2 Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336

2. figura 3 B Ageno W, Samperiz A, Caballero R, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res.* 2015;135(4):666-672. doi:10.1016/j.thromres.2015.02.001
3. figura 5-5 Clinical prediction rules for pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT)- Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust.* 2019;210(5):227-235. doi:10.5694/mja2.50004
4. figura 3 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
5. tabella 4 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
6. tabella 7 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
7. figura2Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J.* 2016;48(3):780-786. doi:10.1183/13993003.00024-2016score
8. Tabelle 5 Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;44(3):694-703. doi:10.1183/09031936.00006114
9. tabella 6 Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014;44(3):694-703. doi:10.1183/09031936.00006114

10. figura 6 Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust.* 2019;210(5):227-235. doi:10.5694/mja2.50004
11. figura 7 Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust.* 2019;210(5):227-235. doi:10.5694/mja2.50004
12. tabella 8 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
13. Tabella 8 Tran HA, Gibbs H, Merriman E, et al. New guidelines from the Thrombosis and Haemostasis Society of Australia and New Zealand for the diagnosis and management of venous thromboembolism. *Med J Aust.* 2019;210(5):227-235. doi:10.5694/mja2.50004
14. Tabella 1 Stewart LK, Kline JA. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2020;225:82-94. doi:10.1016/j.trsl.2020.05.003
15. Tabella 2 Stewart LK, Kline JA. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2020;225:82-94. doi:10.1016/j.trsl.2020.05.003
16. tabella 9 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
17. figura 4 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
18. figura 5 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019

19. figura 6 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
20. tabella 11 Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
21. immagine 8.4 Recommendations for the regimen and duration of anticoagulation after pulmonary embolism in patients without - Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 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). *Eur Respir J.* 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019