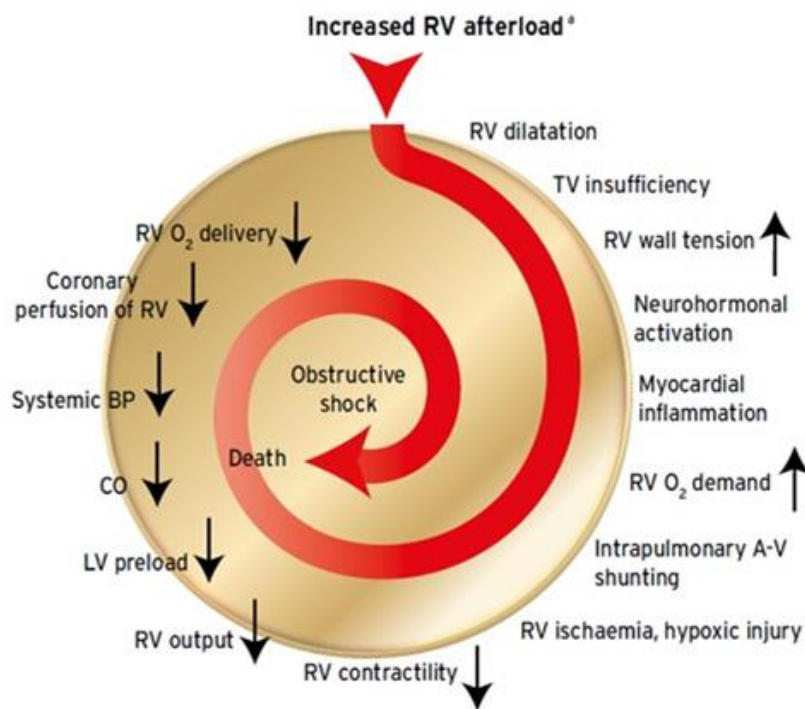


LG ESC 2019: Linee guida embolia polmonare (Diagnosi e Management)

European Heart Journal, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>



Early mortality risk	Indicators of risk			
	Haemo-dynamic instability	Clinical parameters of PE severity/ comorbidity: PESI III–Vor sPESI≥1	RV dysfunction on TTE or CTPA	Elevated cardiac troponin levels
High	+	(+)	+	(+)
Interme-diate	Intermediate–high	-	+	+
	Intermediate–low	-	+	One (or none) positive
Low	-	-	-	Assessment optional; if assessed, negative

CTPA = computed tomography pulmonary angiography; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; TTE = transthoracic echocardiography.

Figura 1. Spirale fisiopatologica e rischio di mortalità precoce nella Embolia Polmonare

Le attuali linee guida 2019 dell'ESC, rappresentano, rispetto alle precedenti del 2014, un documento orientativo ed aggiornato sulla base delle ultime evidenze sull'Embolia Polmonare (EP) acuta, con lo scopo di indirizzare e migliorare la qualità e l'efficacia della diagnosi e del trattamento della EP. L'EP Acuta è la terza causa più comune di morte cardiovascolare in Europa, dopo infarto e ictus, contribuendo a oltre 350.000 decessi ogni anno.

Diagnosi

Le nuove linee guida sottolineano la necessità di evitare esami diagnostici non necessari nei pazienti che accedono al Pronto Soccorso per dispnea e/o dolore toracico. Negli ultimi anni si è infatti assistito ad un aumento delle diagnosi di EP senza un concomitante aumento della mortalità per tale causa. Il fine è quello di evitare i falsi positivi ed il conseguente eccesso di trattamento. I segni clinici, i sintomi ed i test laboratoristici di routine non consentono di escludere o confermare la presenza di EP acuta, ma aumentano le indicazioni per formularne il sospetto clinico. La valutazione clinica (Tabella 1) consente infatti di classificare i pazienti in categorie di probabilità alle quali corrisponde un aumento della prevalenza di EP. A tal proposito è stato rivisto l'utilizzo del D-dimero. Il D-Dimero è un esame molto sensibile ma poco specifico, e la sua specificità cala ulteriormente nei soggetti con più di 50 anni di età, per attestarsi intorno al 10% nei soggetti con 80 anni. Diversi studi clinici hanno determinato che la soglia di D-dimero aggiustata in funzione dell'età è da preferire al valore standard. Dal punto di vista pratico, per valore aggiustato all'età di D-dimero si intende il valore ottenuto dal prelievo moltiplicando per 10 ogni decade di età oltre i 50 anni. D'altra parte, un valore di D-dimero negativo consente di escludere con sicurezza la presenza di EP nei pazienti con probabilità clinica bassa o intermedia (se utilizzato lo score a 3 livelli) o con EP improbabile (se utilizzato lo score a 2 livelli) (Tabella 1). In uno studio clinico è stato validato l'algoritmo YEARS che prevedeva l'utilizzo di 3 criteri clinici (segni di trombosi venosa profonda, emottisi, e probabilità di EP maggiore di una diagnosi alternativa) in aggiunta al valore del D-dimero. La diagnosi di EP era esclusa in pazienti senza parametri clinici e valori di D-dimero < 1000 ng/ml, o in pazienti con uno o più parametri clinici e valori di D-dimero < 500 ng/ml. Utilizzando tale approccio, solo lo 0.61% dei pazienti (18/2946) a cui veniva esclusa la diagnosi di EP, sviluppava EP sintomatica nei successivi tre mesi.

REPERTO	PUNTEGGIO (revised Geneva clinical prediction rule for PE)	
	Versione Originale	Versione Semplificata
Precedente EP o TVP	3	1
Frequenza cardiaca		
- 75-94 bpm	3	1
- > 95 bpm	5	2
Chirurgia/Frattura entro 1 mese	2	1
Emottisi	2	1
Cancro in fase attiva	2	1
Dolore unilaterale arto inferiore	3	1
Dolore e edema 1 arto inferiore	4	1
Età > 65 anni	1	1
PROBABILITA' CLINICA		
Score a 3 livelli		
- Bassa	0-3	0-1
- Intermedia	4-10	2-4
- Alta	>11	>5
Score a 2 livelli		
- EP improbabile	0-5	0-2
- EP probabile	>6	>3

Tabella 1. Predittori clinici nella EP (Revised Geneva clinical prediction rule for PE)

Stratificazione del Rischio

La valutazione dello stato emodinamico, dei segni di disfunzione ventricolare destra e di danno miocardico unitamente all'analisi dei fattori aggiuntivi relativi al singolo paziente sono utili per un'ottimale stratificazione del rischio.

Una volta che la diagnosi di EP sia confermata, uno dei nuovi e più importanti passaggi risiede nell'indicazione di estendere la valutazione del ventricolo destro mediante imaging o la ricerca di biomarcatori di danno miocardico (troponine, peptide natriuretico atriale) anche nei pazienti con PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) basso o sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) uguale a 0. Questa raccomandazione è stata guidata dai risultati della metanalisi di Barco S. e coll. che ha incluso 21 studi con un totale di 3295 pazienti con EP a basso rischio definito in base alla valutazione PESI e sPESI: il 34% di questi pazienti definiti a basso rischio mostrava segni di disfunzione ventricolare destra e/o innalzamento dei biomarcatori.

Questa nuova raccomandazione (classe II livello di evidenza A) sulla necessità di una più articolata valutazione iniziale che comprenda l'imaging del ventricolo destro e/o la valutazione ematochimica del danno miocardico anche nei soggetti con basso PESI o sPESI di 0, condiziona le successive strategie di gestione che vengono suggerite.

Di seguito vantaggi e svantaggi degli esami strumentali utilizzati per la diagnosi di EP (tabella 2) e l'utilizzo dell'Ecocardiogramma color-Doppler in tale ambito (tabella 3).

	Strengths	Weaknesses/limitations	Radiation issues ^a
CTPA	<ul style="list-style-type: none"> ● Readily available around the clock in most centres ● Excellent accuracy ● Strong validation in prospective management outcome studies ● Low rate of inconclusive results (3–5%) ● May provide alternative diagnosis if PE excluded ● Short acquisition time 	<ul style="list-style-type: none"> ● Radiation exposure ● Exposure to iodine contrast: <ul style="list-style-type: none"> ○ limited use in iodine allergy and hyperthyroidism ○ risks in pregnant and breastfeeding women ○ contraindicated in severe renal failure ● Tendency to overuse because of easy accessibility ● Clinical relevance of CTPA diagnosis of subsegmental PE unknown 	<ul style="list-style-type: none"> ● Radiation effective dose 3–10 mSv^b ● Significant radiation exposure to young female breast tissue
Planar V/Q scan	<ul style="list-style-type: none"> ● Almost no contraindications ● Relatively inexpensive ● Strong validation in prospective management outcome studies 	<ul style="list-style-type: none"> ● Not readily available in all centres ● Interobserver variability in interpretation ● Results reported as likelihood ratios ● Inconclusive in 50% of cases ● Cannot provide alternative diagnosis if PE excluded 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lower radiation than CTPA, effective dose ~2 mSv^b
V/Q SPECT	<ul style="list-style-type: none"> ● Almost no contraindications ● Lowest rate of non-diagnostic tests (<3%) ● High accuracy according to available data ● Binary interpretation ('PE' vs. 'no PE') 	<ul style="list-style-type: none"> ● Variability of techniques ● Variability of diagnostic criteria ● Cannot provide alternative diagnosis if PE excluded ● No validation in prospective management outcome studies 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lower radiation than CTPA, effective dose ~2 mSv^b
Pulmonary angiography	<ul style="list-style-type: none"> ● Historical gold standard 	<ul style="list-style-type: none"> ● Invasive procedure ● Not readily available in all centres 	<ul style="list-style-type: none"> ● Highest radiation, effective dose 10–20 mSv^b

© ESC 2019

Tabella 2. Vantaggi e svantaggi degli esami strumentali utilizzati per la diagnosi di EP.

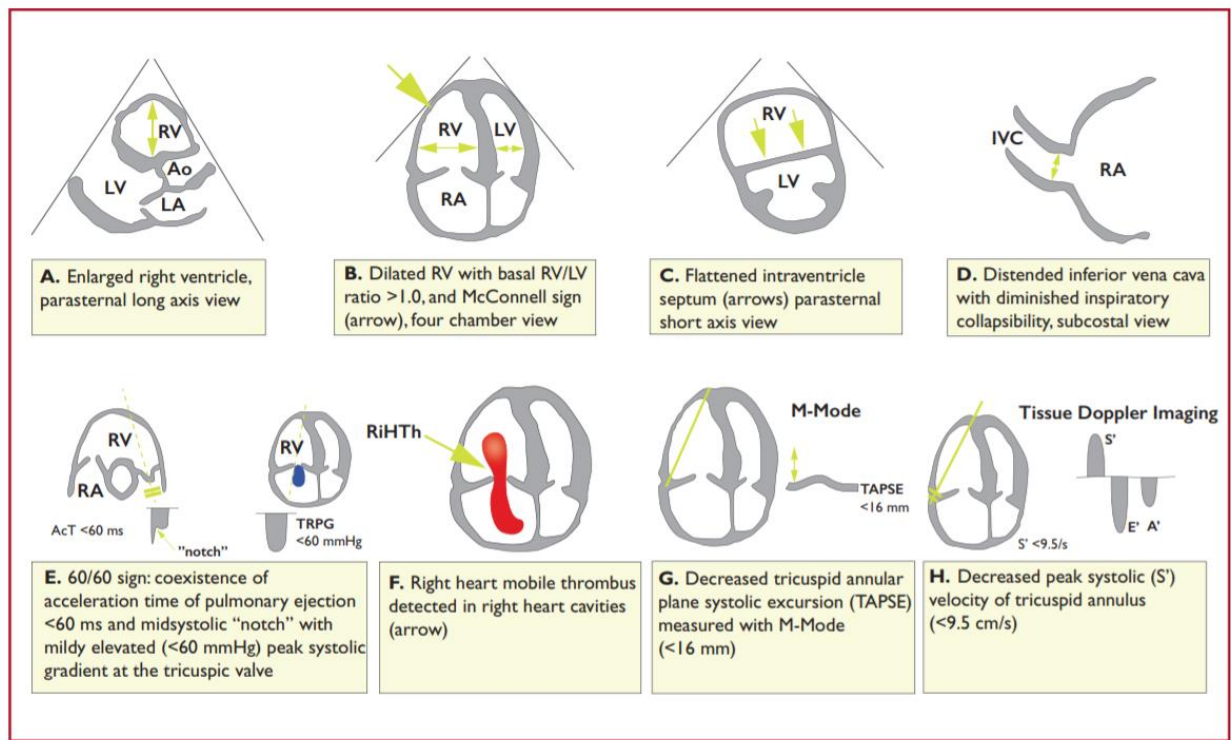


Tabella 3. Utilizzo dell'Ecocardiogramma color-Doppler nella EP.

©ESC 2019

Raccomandazioni Terapeutiche

Per i casi a basso rischio la possibilità di trattamento domiciliare viene ancora considerata, ma a patto che il rischio di morte precoce o di gravi complicanze sia realmente basso, come deve risultare dall'assenza di compromissione ventricolare destra o di alterazione dei biomarcatori. Inoltre, non devono essere presenti serie comorbidità o condizioni aggravanti e devono essere garantite, compatibilmente con la compliance del paziente ed il supporto psico-sociale disponibile in ogni singolo caso, le adeguate cure ambulatoriali.

Per i casi ad alto rischio sono state introdotte diverse novità, a cominciare dai chiarimenti sulla definizione di EP ad alto rischio e di instabilità emodinamica, e continuando per le accurate proposte di algoritmi di gestione in questi casi.

Rispetto alle precedenti linee guida del 2014, le linee guida attuali conferiscono un grado di raccomandazione più elevato per l'ECMO, l'embolectomia chirurgica o percutanea e la trombolisi catetere diretta nei casi a rischio intermedio-alto che vanno incontro a deterioramento emodinamico, collasso circolatorio o arresto cardiaco.

Per la gestione dei casi ad elevato rischio e a rischio intermedio-alto viene raccomandata la costituzione di team multidisciplinari per la gestione in funzione delle risorse e delle competenze disponibili in ogni ospedale.

In particolare:

- Nei pazienti con EP sospetta o confermata associata a shock od ipotensione, è necessario il supporto emodinamico.
- La terapia trombolitica è il trattamento di scelta nei pazienti con EP a rischio elevato che presentino shock cardiogeno e/o ipotensione persistente.
- Grazie alle attuali tecniche chirurgiche, l'embolectomia polmonare è diventata una valida alternativa nei pazienti nei quali la terapia trombolitica sia controindicata o inefficace
- L'embolectomia o la frammentazione con catetere percutanea di trombi prossimali può essere ritenuta un'alternativa all'intervento chirurgico.

In tabella 4 sono riportate le definizioni utilizzate. La presenza o assenza di instabilità emodinamica appare determinante nello stabile l'iter diagnostico terapeutico (Figura 2 e Figura 3)

Table 4 Definition of haemodynamic instability, which delineates acute high-risk pulmonary embolism (one of the following clinical manifestations at presentation)

(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 ≥90 mmHg despite adequate filling status	Systolic BP < 90 mmHg or systolic BP drop ≥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)	

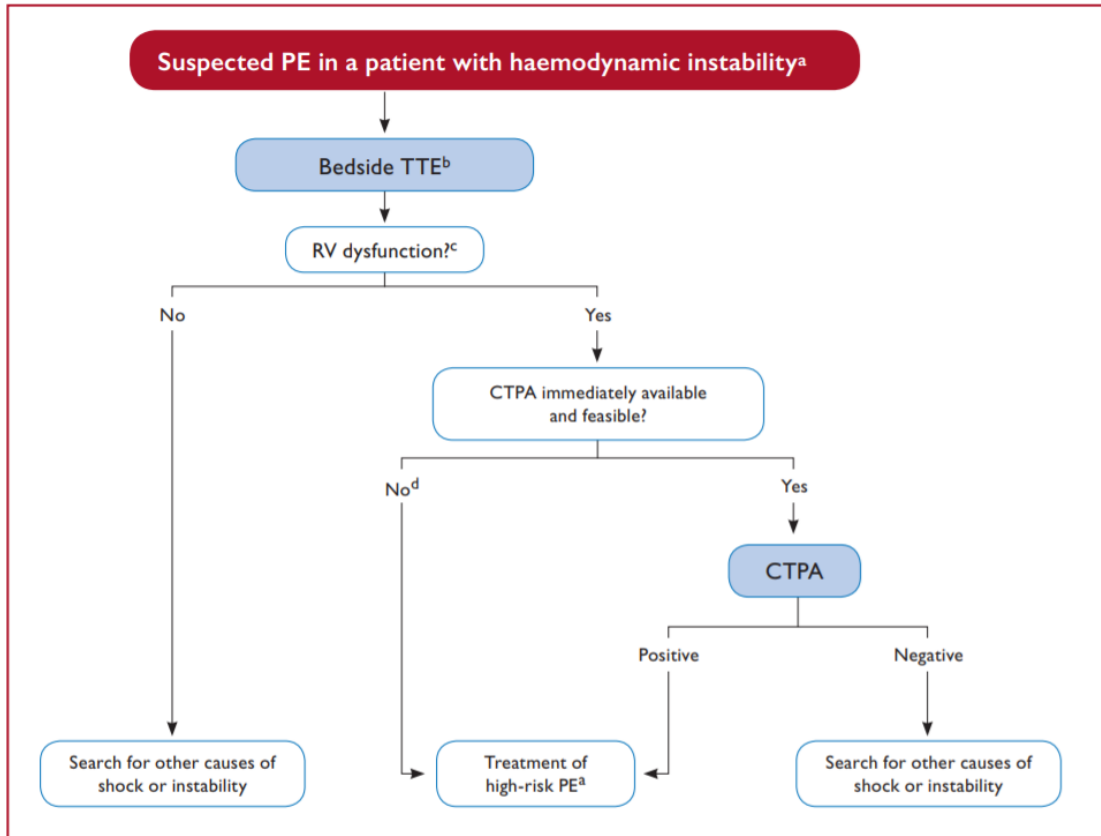
© ESC 2019

BP = blood pressure.

Terapia Anticoagulante

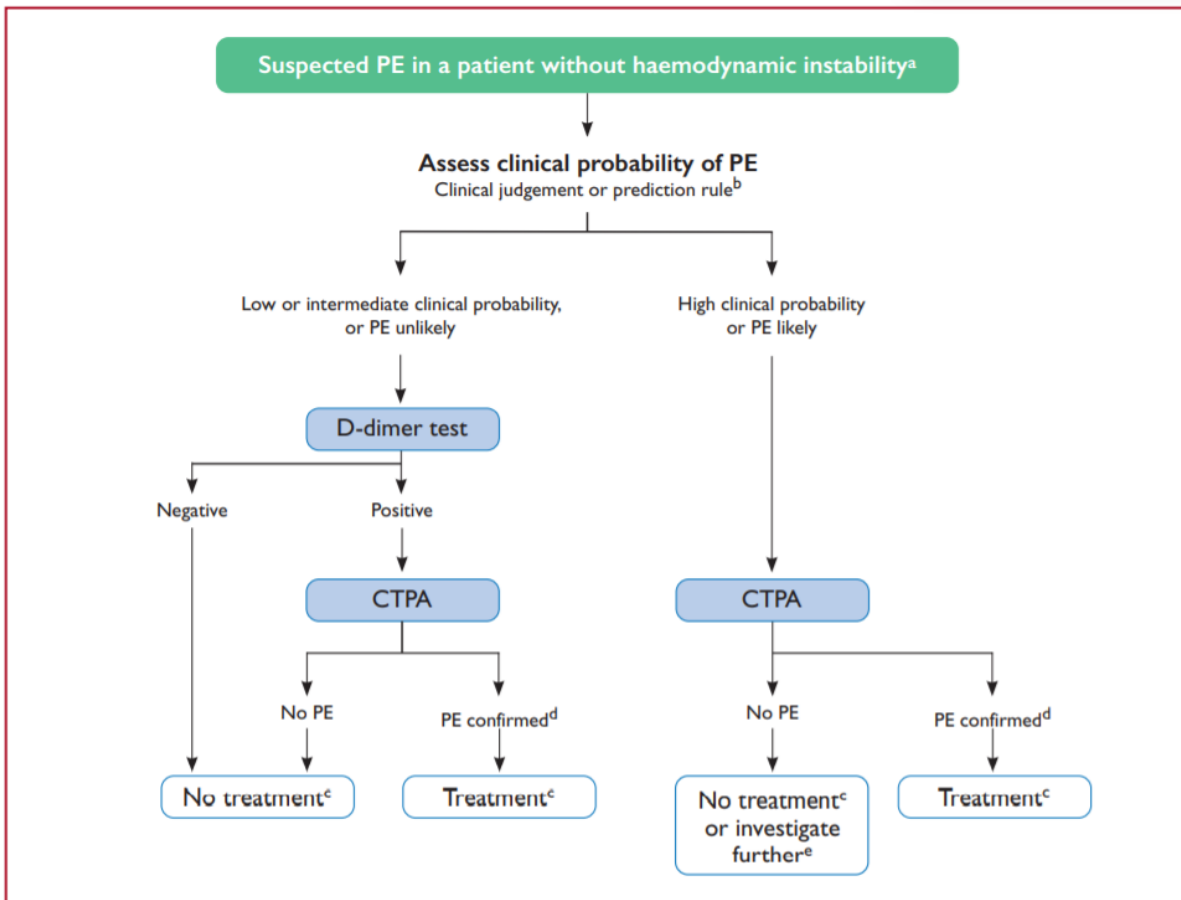
L'utilizzo della terapia anticoagulante merita una menzione speciale. La terapia anticoagulante con eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux deve essere iniziata senza indugio nei pazienti con EP confermata ed in quelli con probabilità clinica elevata o intermedia di EP, anche se è ancora in corso il procedimento diagnostico. Ad eccezione dei pazienti ad elevato rischio emorragico o con insufficienza renale grave, per il trattamento iniziale devono essere privilegiate le EBPM o il fondaparinux per via sottocutanea rispetto all'eparina non frazionata per via endovenosa.

Quando viene intrapresa la terapia anticoagulante orale, nei pazienti che sono eleggibili per NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban o rivaroxaban), i NOAC rappresentano la terapia di prima linea (classe I livello di evidenza A), con gli antagonisti della vitamina K che rappresentano una possibile alternativa. I NOAC sono non raccomandati in presenza di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min per dabigatran, e clearance della creatinina < 15 mL/min per apixaban, edoxaban e rivaroxaban), durante la gravidanza e l'allattamento ed in pazienti con sindrome da anticorpi anti fosfolipidi. Nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi le linee guida raccomandano l'utilizzo di un trattamento anticoagulante di durata indefinita mediante l'utilizzo di antagonisti della vitamina K (INR target di 2.5 e range tra 2 e 3). Tra i nuovi anticoagulanti orali solo edoxaban e rivaroxaban sono raccomandati per il trattamento dell'EP nei pazienti affetti da neoplasie maligne, ad eccezione di quelle gastrointestinali. Infine le attuali linee guida recepiscono le indicazioni derivanti dagli studi clinici che hanno utilizzato dosaggi ridotti di apixaban e rivaroxaban nel trattamento prolungato (oltre i 6 mesi) dell'EP e per la prevenzione delle recidive. A proposito di trattamento prolungato, va rilevato come in questa versione le linee guida abbiano aperto al trattamento prolungato non solo in presenza di EP senza apparenti fattori di rischio, ma anche nelle forme da fattori di rischio persistenti e da fattori di rischio transitori o minori.



©ESC 2019

Figura 2. Sospetta EP in paziente con instabilità emodinamica.



©ESC 2019

Figura 3. Sospetta EP in paziente senza instabilità emodinamica.

Aree di incertezza

Malgrado i progressi compiuti nella diagnosi di EP, rimangono alcune aree di incertezza. Il valore diagnostico e il significato clinico di un singolo difetto sub segmentario alla Angio-TC rimangono controversi e, quindi, la decisione tra eseguire indagini diagnostiche aggiuntive, iniziare il trattamento anticoagulante o astenersi dal somministrarlo deve essere presa caso per caso.

Allo stesso modo non è chiaro se i pazienti con alta probabilità clinica e risultati falsamente negativi alla Angio-TC debbano essere sottoposti ad ulteriori test. In particolare, l'angiografia polmonare non è più considerata all'unanimità come "gold standard" diagnostico dell'EP. Devono altresì essere chiariti meglio il ruolo e il rapporto costo-efficacia della CUS (compression ultrasonography) nell'evenienza di sospetta EP.

Un capitolo a parte è dedicato all'EP in **Gravidanza**. L'EP Acuta rimane una delle principali cause di morte materna nei paesi industrializzati. Le raccomandazioni fornite dalle linee guida sull'EP risultano in linea con le linee guida ESC 2018 sulla gestione delle malattie cardiovascolari durante la gravidanza. La diagnosi di EP in gravidanza non si avvaleva dei supporti diagnostici che sono impiegati negli altri pazienti sia per la mancanza di "clinical decision rules" per la presenza di overlap tra sintomi (simili tra gravidanza e EP), che per i limiti di impiego del D-dimero, di per se aumentato durante la gravidanza. I risultati di uno studio prospettico internazionale di gestione di 441 donne in gravidanza che si presentavano al pronto soccorso con EP clinicamente sospetta, hanno suggerito che una strategia diagnostica basata sulla valutazione di probabilità clinica, sulla misurazione del D-dimero e sull'esecuzione di CUS e dell'angio-TC polmonare, può escludere o confermare in modo sicuro l'EP in Gravidanza. In conformità a questi risultati le attuali linee guida raccomandano l'adozione dei normali algoritmi clinici predittivi e l'utilizzo del D-dimero anche in gravidanza. Per evitare l'esposizione a radiazioni ionizzanti è data enfasi all'utilizzo della CUS nei casi in cui sia possibile sostituirla all'angio-TC per la conferma diagnostica (es. alta probabilità clinica e positività CUS). L'utilizzo della radiografia del torace viene raccomandato. Si deve prendere in considerazione la scintigrafia perfusionale o la angio-TC polmonare con un protocollo a bassa dose di radiazioni per escludere il sospetto di EP nelle donne in gravidanza. In caso di anomalie alla radiografia del torace, devono essere considerate anche cause alternative come responsabili della sintomatologia respiratoria. In particolare l'angio-TC polmonare con un protocollo a bassa dose di radiazioni dovrebbe essere considerata come l'opzione di prima linea nell'eventualità in cui la radiografia del torace risulti anormale. E' noto che l'esposizione a 50-100 mSv o maggiore nel corso di esami radiologici comporti rischi di malformazioni per il feto. L'esecuzione di una radiografia del torace (0.01 mSV) e le attuali apparecchiature per l'angio-TC polmonare erogano dosi assai minori, comportano minore esposizione radiologica fetale (0.051-0.13 mSV). L'uso dei nuovi anticoagulanti è controindicato per il trattamento dell'EP in gravidanza, mentre fanno il loro ingresso tra le raccomandazioni l'utilizzo della trombolisi sistemica o dell'embolectomia chirurgica per le donne in gravidanza con EP ad alto rischio. In sintesi, di seguito le raccomandazioni in gravidanza. In gravidanza si impone un'accurata diagnosi nelle donne con sospetta EP, dal momento che questa richiede un trattamento prolungato con eparina. Tutti i presidi diagnostici, compresa la TC, possono essere utilizzati senza un rischio significativo per il feto. Le EBPM sono raccomandate nel caso di EP confermata; gli antagonisti della vitamina K non sono raccomandati durante il primo e il terzo trimestre, ma possono essere presi in considerazione con cautela, nel secondo trimestre di gravidanza. Dopo il parto, il trattamento anticoagulante deve essere somministrato per almeno tre mesi.

Infine le indagini per la ricerca dell'**ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH)** sono state oggetto di rivisitazione nelle attuali linee guida. La CTEPH è una conseguenza grave dell'EP, con incidenza cumulativa tra lo 0.1% ed il 9.1% nei primi due anni dopo un episodio sintomatico di EP. L'endarterectomia polmonare fornisce risultati eccellenti e, quando possibile, deve essere considerata il trattamento di scelta. Per i pazienti inoperabili o nei quali l'intervento non sia riuscito, sono attualmente in corso di valutazione alcuni trial clinici di farmaci che agiscono

direttamente sul circolo polmonare. Vi è una raccomandazione di classe I, livello di evidenza B, di una rivalutazione di tutti i pazienti dopo 3-6 mesi dall'evento acuto di EP. Tra questi figurano anche i pazienti asintomatici, tra cui quelli a rischio di sviluppare un'ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica. A questa categoria di pazienti appartengono quelli che, in corso di EP acuta presentavano forme ricorrenti o segmentarie di EP, segni ecocardiografici di ipertensione polmonare o disfunzione del ventricolo destro e segni TC di malattia tromboembolica polmonare cronica. Di seguito la Tabella Riassuntiva (Tabella 5).

Modifiche nelle raccomandazioni 2014-2019		
Raccomandazioni	2014	2019
La terapia trombolitica di salvataggio è raccomandata per pazienti che si deteriorano dal punto di vista emodinamico	IIa	I
L'Embolectomia chirurgica o percutanea devono essere considerate come alternative a terapia trombolitica di salvataggio per i pazienti che si deteriorano emodinamicamente	IIb	IIa
La Misurazione del D-dimero e i criteri di previsione clinica dovrebbero essere considerati per escludere l'EP durante la gravidanza o nel periodo post-parto	IIb	IIa
Una rivalutazione può essere presa in considerazione per i pazienti asintomatici dopo EP che sono ad aumentato rischio di CTEPH	III	IIb
Nuove raccomandazioni 2019		
Diagnosi		
Un test D-dimero, utilizzando un cut-off aggiustato per l'età o adattato alla probabilità clinica, dovrebbe essere considerato in alternativa al livello di cut-off fisso	IIa	
Se si utilizza un CUS prossimale positivo per confermare l'EP, dovrebbe essere considerata la valutazione del rischio per indirizzare il management	IIa	
La SPECT V/Q può essere presa in considerazione per la diagnosi di EP	IIb	
Valutazione del Rischio		
Si dovrebbe prendere in considerazione la valutazione del ventricolo destro mediante imaging o biomarcatori, anche in presenza di un PESI basso o di uno sPESI di 0.	IIa	
Punteggi validati che combinano fattori clinici, d'imaging e prognostici di laboratorio possono essere considerati per stratificare ulteriormente la gravità dell'EP	IIb	
Trattamento nella fase acuta		
Quando si inizia l'anticoagulazione orale in un paziente con EP che è idoneo per un NOAC, un NOAC rappresenta il trattamento anticoagulante raccomandato.	I	
Dovrebbe essere considerata la costituzione di team multidisciplinari per la gestione di casi ad alto rischio e di casi selezionati di EP a rischio intermedio, compatibilmente con le risorse e le competenze disponibili in ogni ospedale.	IIa	
L'ECMO può essere considerato, in combinazione con l'embolectomia chirurgica o percutanea, in caso di shock refrattario o di arresto cardiaco	IIb	
Trattamento cronico e prevenzione delle recidive		
Nei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi si raccomanda un trattamento a tempo indeterminato con un antagonista della vitamina K	I	
Nei pazienti senza fattori di rischio identificabili per l'evento acuto di EP deve essere presa in considerazione una terapia anticoagulante prolungata	IIa	

Nei pazienti con un fattore di rischio persistente diverso dalla sindrome da anticorpi antifosfolipidi deve essere presa in considerazione la terapia anticoagulante prolungata	IIa
Nei pazienti con un fattore di rischio transitorio / reversibile minore per l'evento acuto di EP deve essere presa in considerazione una terapia anticoagulante prolungata	IIa
Una dose ridotta di apixaban o rivaroxaban va considerata dopo i primi 6 mesi	IIa
EP nelle neoplasie	
Edoxaban o rivaroxaban devono essere considerati come alternativa alla EBPM, ad eccezione dei pazienti con neoplasia gastrointestinale	IIa
EP in gravidanza	
L'embolia del liquido amniotico dovrebbe essere considerata in una donna incinta o dopo il parto, con inspiegabile instabilità emodinamica o deterioramento respiratorio e coagulazione intravascolare disseminata.	IIa
Dovrebbero essere considerate trombolisi o embolectomia chirurgica per le donne in gravidanza con EP ad alto rischio.	IIa
I NOAC non sono raccomandati durante la gravidanza o l'allattamento.	III
Assistenza post-EP e sequele a lungo termine	
Si raccomanda una valutazione clinica di routine 3-6 mesi dopo l'EP acuta	I
Si consiglia un modello di cura integrato in seguito alla EP acuta per garantire una transizione ottimale dall'ospedale alle cure ambulatoriali	I
Si raccomanda che i pazienti sintomatici con difetti di perfusione con mismatch ad una scintigrafia V / Q eseguita > 3 mesi dopo l'EP acuta, vengano indirizzati a un centro specializzato su ipertensione polmonare / CTEPH, tenendo conto dei risultati dell'ecocardiografia, del peptide natriuretico e / o del test cardiopolmonare.	I

Tabella 5. Tabella Riassuntiva.