



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Approccio diagnostico e terapeutico dell'embolia polmonare nel grande anziano in Pronto Soccorso

Dr.ssa Valentina Valeriano

Ospedale Sandro Pertini

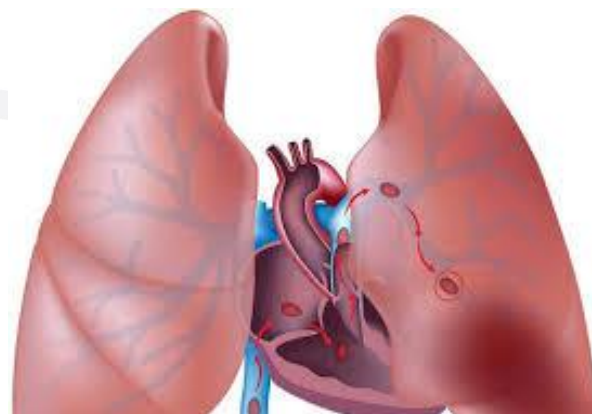
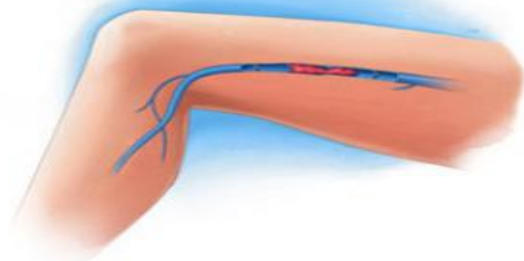
Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza

Direttore Dr. F.R. Pugliese

TEV

TVP

EP



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018

- Incidenza 100-200 casi/100.000 abitanti
- Terza malattia cardiovascolare per ordine di frequenza



Paziente anziano

- Rischio aumentato di TEV e EP (età avanzata, ospedalizzazioni, comorbidità, immobilità)
- Rischio aumentato di TEV recidivanti ed eventi emorragici legati alla terapia anticoagulante
- Mortalità elevata (9,4 % a 3 mesi) nonostante i progressi nella diagnosi e nel trattamento



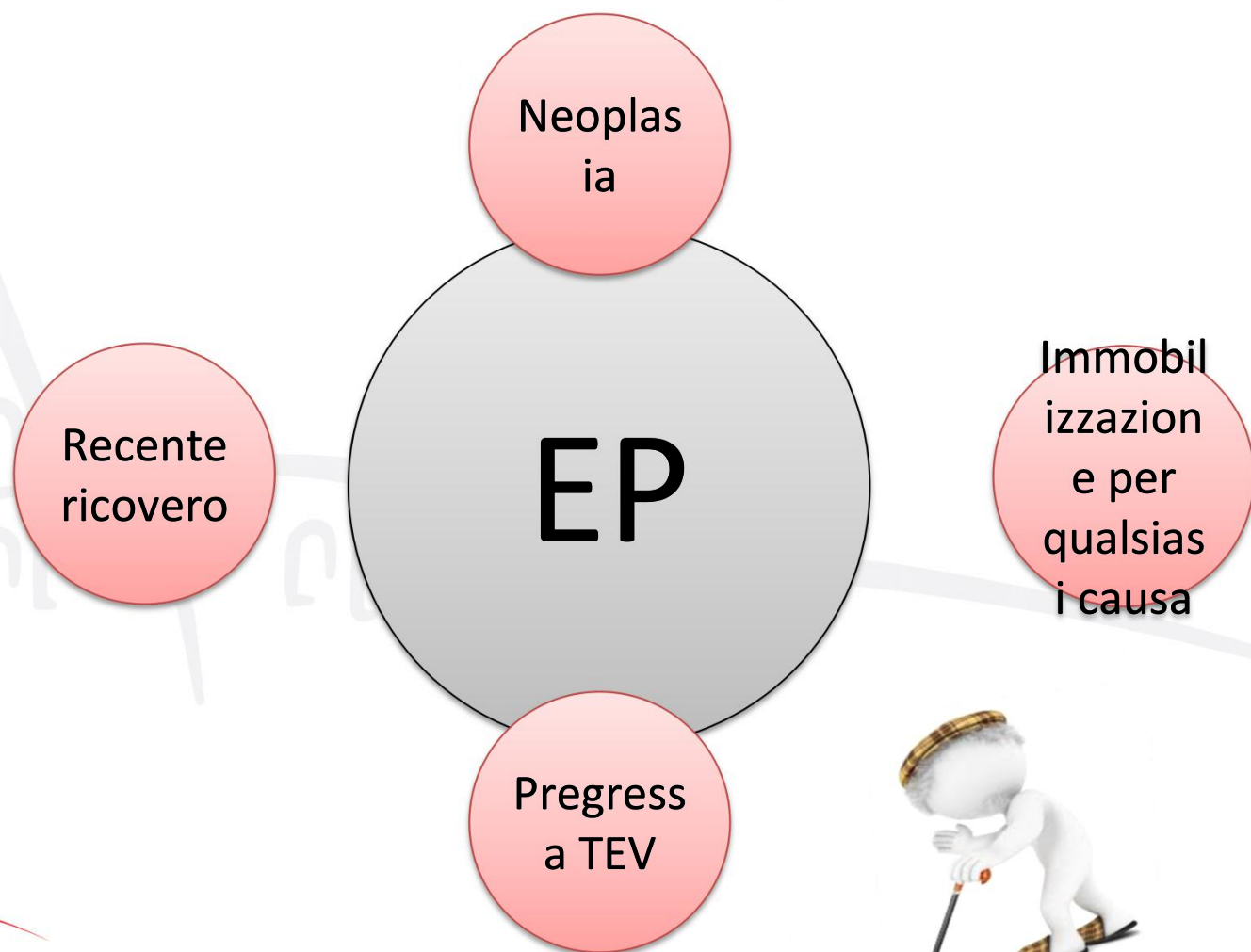
XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018



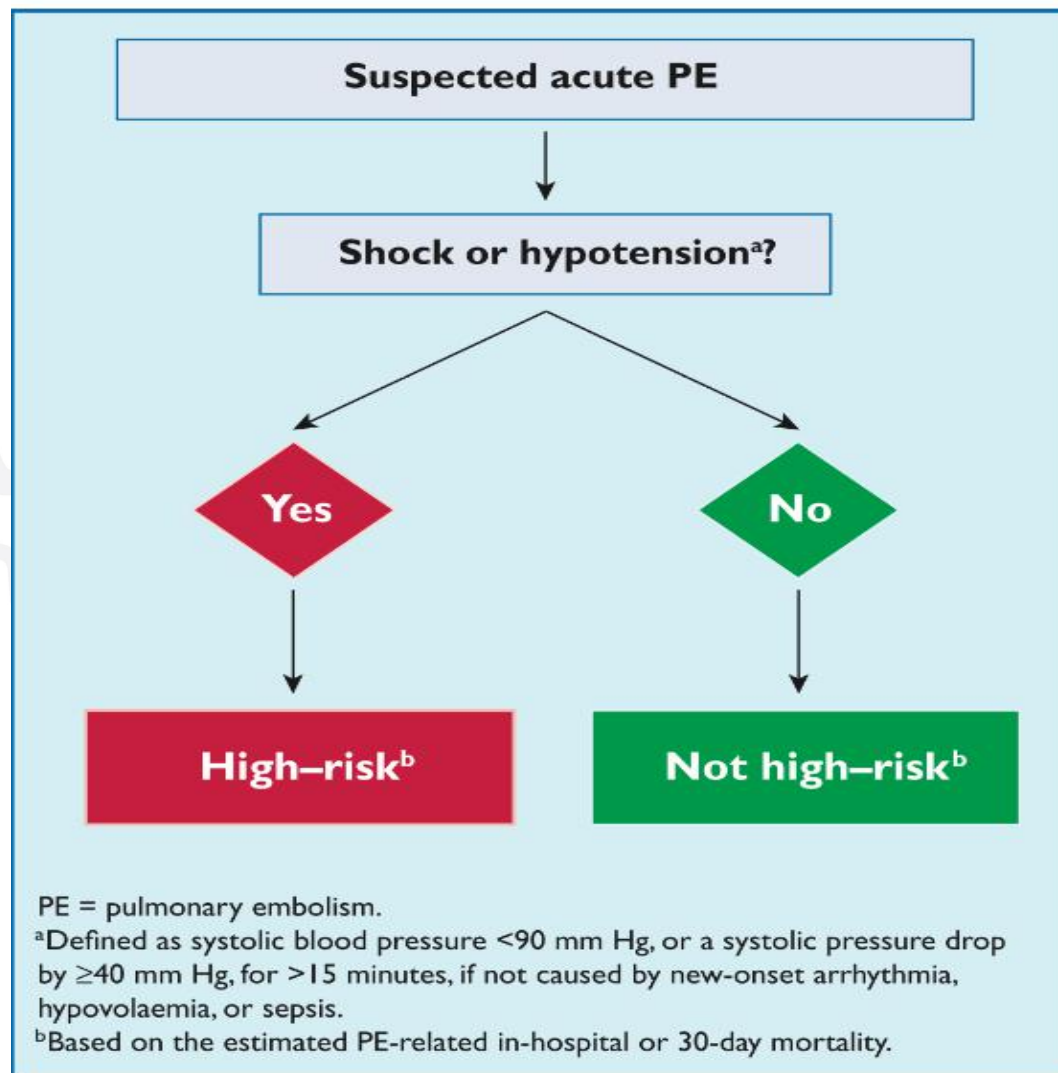
Fattori di rischio di EP nel grande anziano



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



EP: Classificazione clinica



XI congresso nazionale

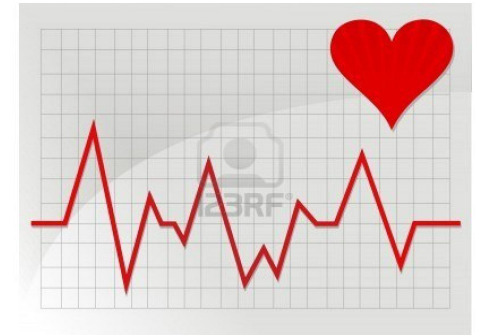
simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Diagnosi dell'EP nel grande anziano

- Presenza di comorbidità cardiache e polmonari
- Assenza di segni e sintomi specifici (in molti casi TEV silente)
- Presentazione clinica diversa (es. sincope) rispetto ai pazienti “giovani” (es. frequente dolore toracico)
- Scarsa correlazione della clinica con l'estensione dell'embolia
 - EP estesa può essere asintomatica nel paziente con scarsa mobilizzazione
 - EP segmentaria può determinare severa dispnea in un paziente con ridotta riserva respiratoria
- Tachicardia, tachipnea, segni di TVP sono meno frequentemente associati ad EP nell'anziano rispetto che al paziente giovane





Non sensibili né specifici nella diagnosi
Possono solo aumentare o diminuire la probabilità



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018



I STEP diagnostico : Valutazione della probabilità clinica

Wells score

Criteria	Points
Clinical signs/symptoms of DVT	3
PE is most likely diagnosis	3
Tachycardia (>100 bpm)	1.5
Immobilization/surgery in previous 4 weeks	1.5
Prior DVT/PE	1.5
Hemoptysis	1
Active malignancy (trt w/in 6 month)	1

Low Risk
< 2 points

Intermediate risk
2-6 points

High risk
>6 points

PE unlikely
0-4 points

PE Likely
>4 points

Revised Geneva score

Criteria	Points
Age >65	1
Previous DVT/PE	3
Surgery/lower limb fracture (past month)	2
Active malignancy	2
Unilateral limb pain	3
Hemoptysis	2
HR 75-94	3
HR >94	5

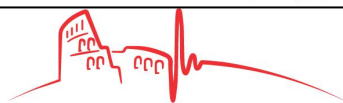
Low Risk
< 4 points

Intermediate risk
4-10 points

High risk
>10 points

N.B.!! Età poco influente per entrambi

Nessuno dei due può essere considerato migliore dell'altro



D-Dimero

- Alta sensibilità e possibilità di escludere EP se al disotto di un certo cut-off
- Nei pazienti con “non alta” probabilità clinica ed un d-dimero ad alta sensibilità negativo si può escludere in sicurezza EP senza ulteriori accertamenti
- Quando disponibili tecniche a sensibilità inferiore (mediana 87%) si può escludere in sicurezza EP solo nei pazienti con probabilità bassa
- Nei pazienti con alta probabilità clinica di EP, il valore predittivo negativo del d-dimero (anche se con tecnica ad alta sensibilità) non è sufficiente ad escludere EP
- Ridotta specificità dell’anziano
- Possibilità di utilizzo del cut off aggiustato per l’età per ridurre ulteriormente i costi e il peso di esami inappropriati nei pazienti anziani



Validazione prospettica d un nuovo valore di cut-off per il D-dimero. L'Adjust Study

- Il D-dimero incrementa fisiologicamente con l'età e la probabilità di un risultato negativo clinicamente utile si riduce drasticamente dopo gli 80 anni (1:20)
- E' stato proposto un nuovo valore di cut-off basato sull'analisi retrospettiva di 2 coorti di pazienti consecutivi con sospetta EP
- Nuovo valore di cut-off:
 - Età $\leq$ 50 anni: 500 ng/ml
 - Età $>$ 50 anni: età del pz x 10 ng/ml



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018

Incremento assoluto della resa diagnostica del 10% (dal 25% al 35%)



TAC torace con mezzo di contrasto nel paziente anziano

- Utilizzo frequentemente ostacolato per l'alta prevalenza di insufficienza renale
- Controindicata per valori di $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ per la nefrotossicità da mdc iodato
- Possibilità di utilizzo dopo adeguata idratazione
- In caso di impossibilità di utilizzo ricorrere alla CUS + scintigrafia polmonare (metodiche con limitato potere diagnostico soprattutto nell'anziano)



XI congresso nazionale

simeu

ROMA 24-26 MAGGIO 2018



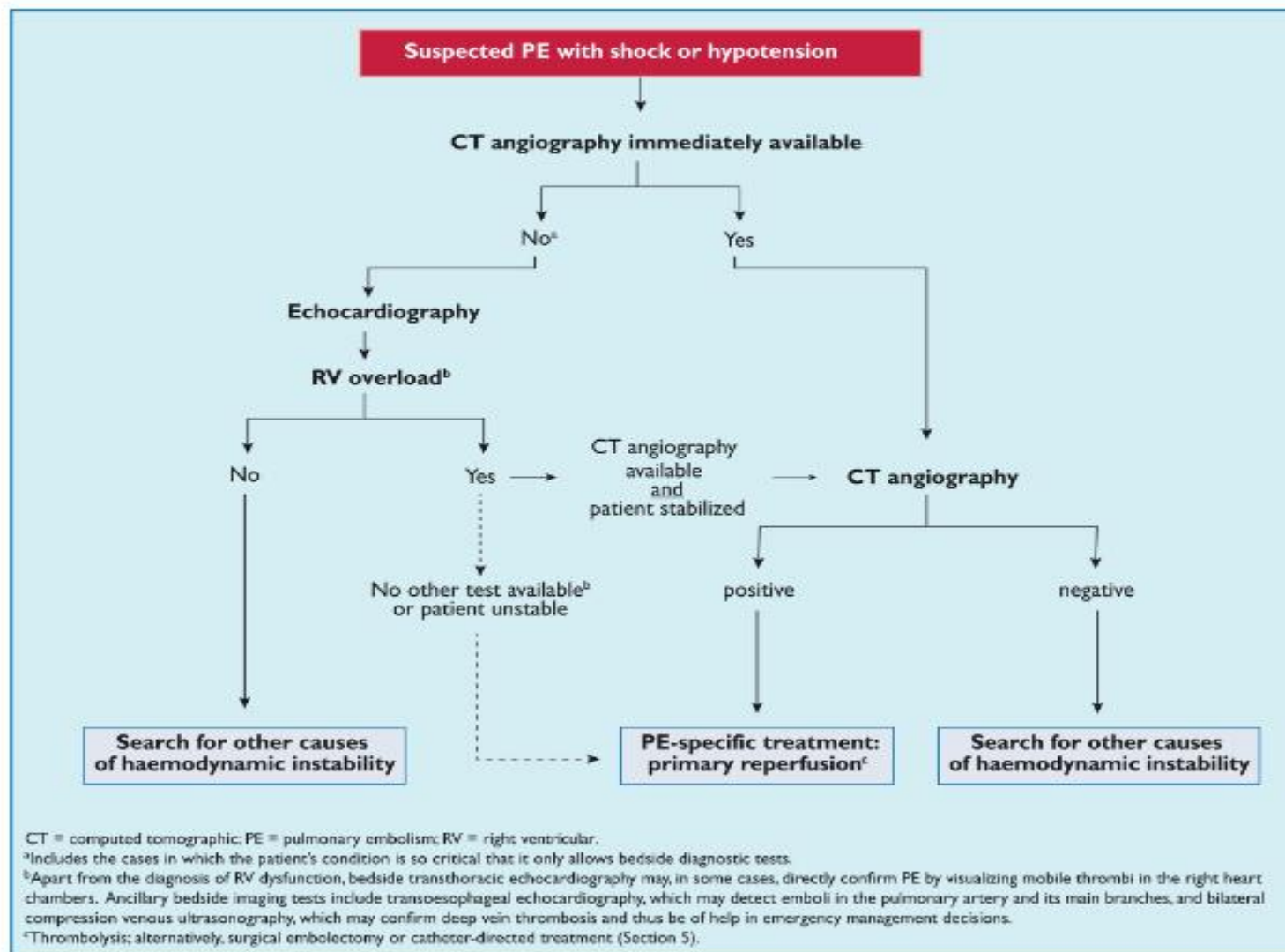


Figure 3 Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk PE, i.e. presenting with shock or hypotension.

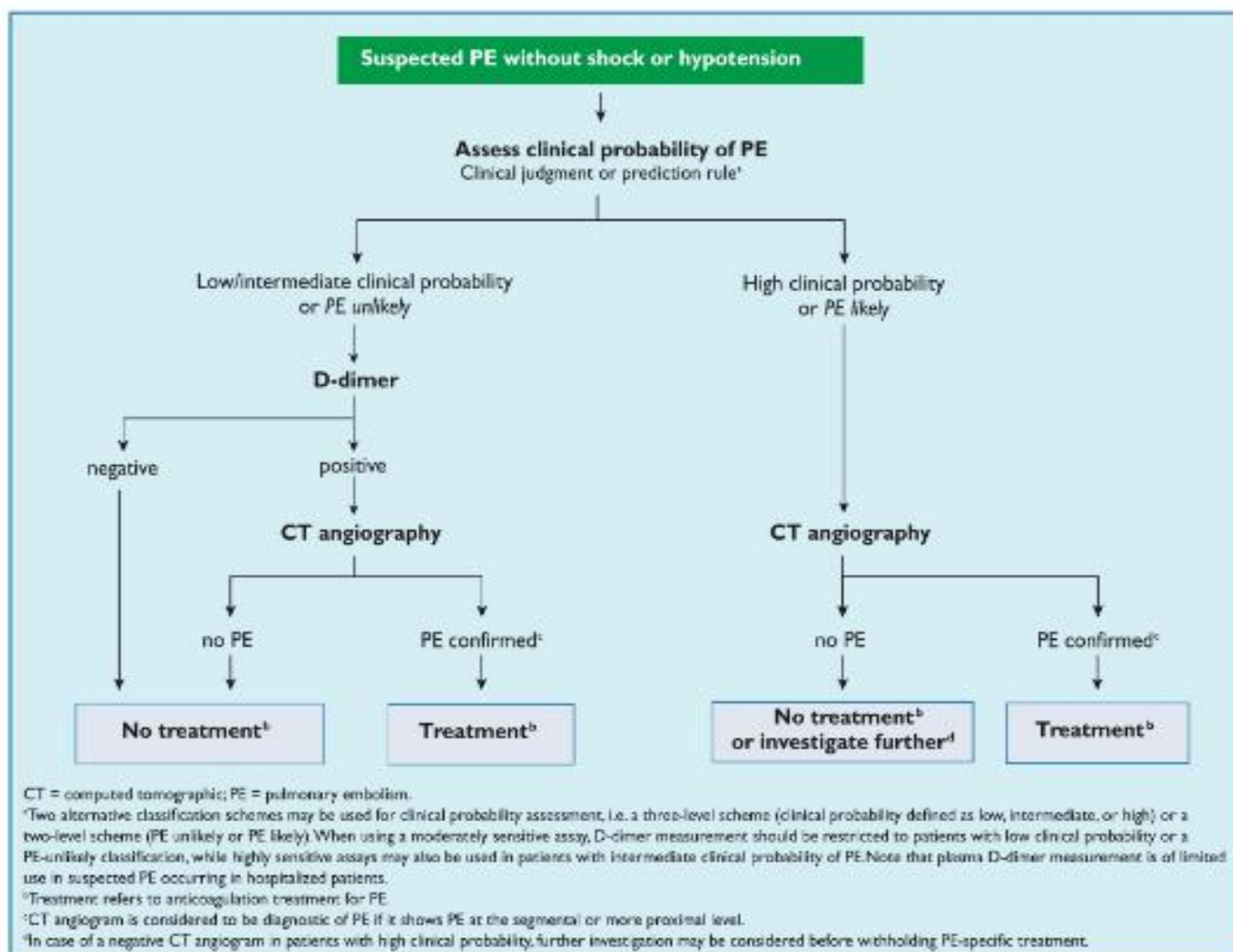


Figure 4 Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected not high-risk pulmonary embolism.

Stratificazione del rischio nell'EP

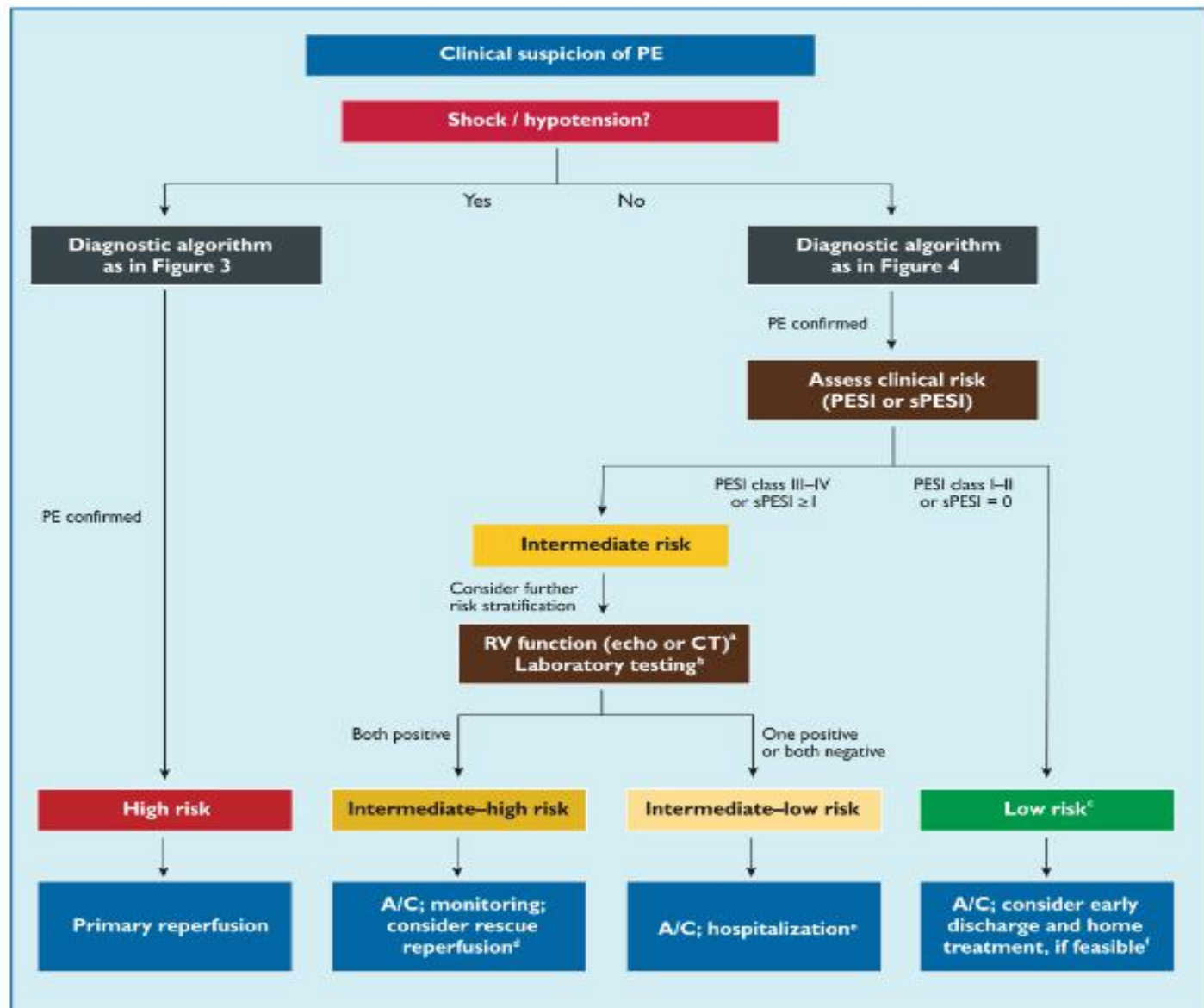
Indice di Severità dell'EP (PESI)

Table 7 Original and simplified PESI

Parameter	Original version ²¹⁴	Simplified version ²¹⁸
Age	Age in years	1 point (if age >80 years)
Male sex	+10 points	–
Cancer	+30 points	1 point
Chronic heart failure	+10 points	1 point
Chronic pulmonary disease	+10 points	
Pulse rate ≥110 b.p.m.	+20 points	1 point
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30 points	1 point
Respiratory rate >30 breaths per minute	+20 points	–
Temperature <36 °C	+20 points	–
Altered mental status	+60 points	–
Arterial oxyhaemoglobin saturation <90%	+20 points	1 point
	Risk strata^a	
	Class I: ≤65 points very low 30-day mortality risk (0–1.6%) Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%) Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%) Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%) Class V: >125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)	0 points= 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%) ≥1 point(s)= 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%)

b.p.m. = beats per minute; PESI = Pulmonary embolism severity index.

^abased on the sum of points.



Gestione dell'EP nel paziente anziano

- I pazienti anziani non possono essere praticamente mai classificati a basso rischio e *gestiti ambulatoriamente*
- Alto indice di ospedalizzazione rispetto al giovane
- Peggioramento della prognosi proporzionale all'età
- Nel paziente instabile con EP la terapia trombolitica ed il posizionamento di filtro cavale sono associati a più bassa mortalità anche nel paziente anziano *



Terapia anticoagulante

- Ha lo scopo di prevenire l'estensione del trombo
- Nei pazienti con probabilità alta o intermedia di EP va iniziata prima possibile anche se l'iter diagnostico non è ancora completato
- Somministrazione per via parenterale di LMWH o fondaparinux (Classe I evidenza A), iniziando contemporaneamente anche la somministrazione di terapia anticoagulante orale (AVK o NAO)



Linee Guida ESC 2014 sulla gestione della EP acuta: terapia anticoagulante nella fase acuta

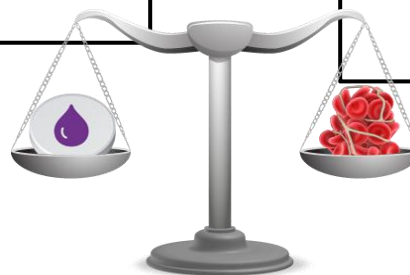
Raccomandazioni	Class e ^a	Livell o ^b
EP senza shock o ipotensione (rischio intermedio-o basso)		
Anticoagulazione: terapia parenterale combinata con AVK		
È raccomandato l'inizio dell'anticoagulante parenterale senza ritardi nei pts con probabilità clinica di EP alta o intermedia, mentre sono in corso le indagini diagnostiche	I	C
In parallelo all'anticoagulante parenterale, è raccomandata la terapia con AVK, con un target di INR di 2.5 (range 2.0–3.0)	I	B
Anticoagulazione: nuovi anticoagulanti orali		
In alternativa alla combinazione anticoagulante parenterale + AVK, è raccomandata l'anticoagulazione con apixaban (10 mg BID per 7 giorni, seguita da 5 mg BID) .	I	B
In alternativa alla terapia con AVK è raccomandato dabigatran (150 mg BID, o 110 mg BID per i pazienti >80 anni o in quelli che assumono in concomitanza verapamil) dopo la fase acuta con terapia parenterale.	I	B
In alternativa alla combinazione anticoagulante parenterale + AVK, è raccomandata l'anticoagulazione con rivaroxaban (15 mg BID for 3 settimane, seguita da 20 mg OD).	I	B
In alternativa alla terapia con AVK è raccomandato edoxaban* dopo la fase acuta con terapia parenterale.	I	B

EP: INDICAZIONI ALLA TERAPIA LONG TERM

- ≥ 2 episodi TEV idiopatico
- K maligno o malattie ematologiche
- Trombofilia maggiore (deficit proteina C e S, fattore V in omozigosi, Fattore II)
- Sindrome anticorpi anti fosfolipidi (30% recidive)
- Lupus eritematoso sistemico
- EP con shock o grave e prolungata ipotensione
- Ipertensione polmonare residua
- Severa insufficienza cardio-respiratoria

Rapporto tra rischio di recidiva/rischio emorragico

Preferenze del paziente indipendentemente dal rapporto efficacia/sicurezza



Terapia anticoagulante orale nell'anziano

- Poco prescritta
- Correlazione inversa tra prescrizione di TAO ed età avanzata
- Età avanzata fattore predittivo indipendente di non prescrizione, trattamento inadeguato e quindi di mancata profilassi



PAURA



**Non utilizzo dei
farmaci**

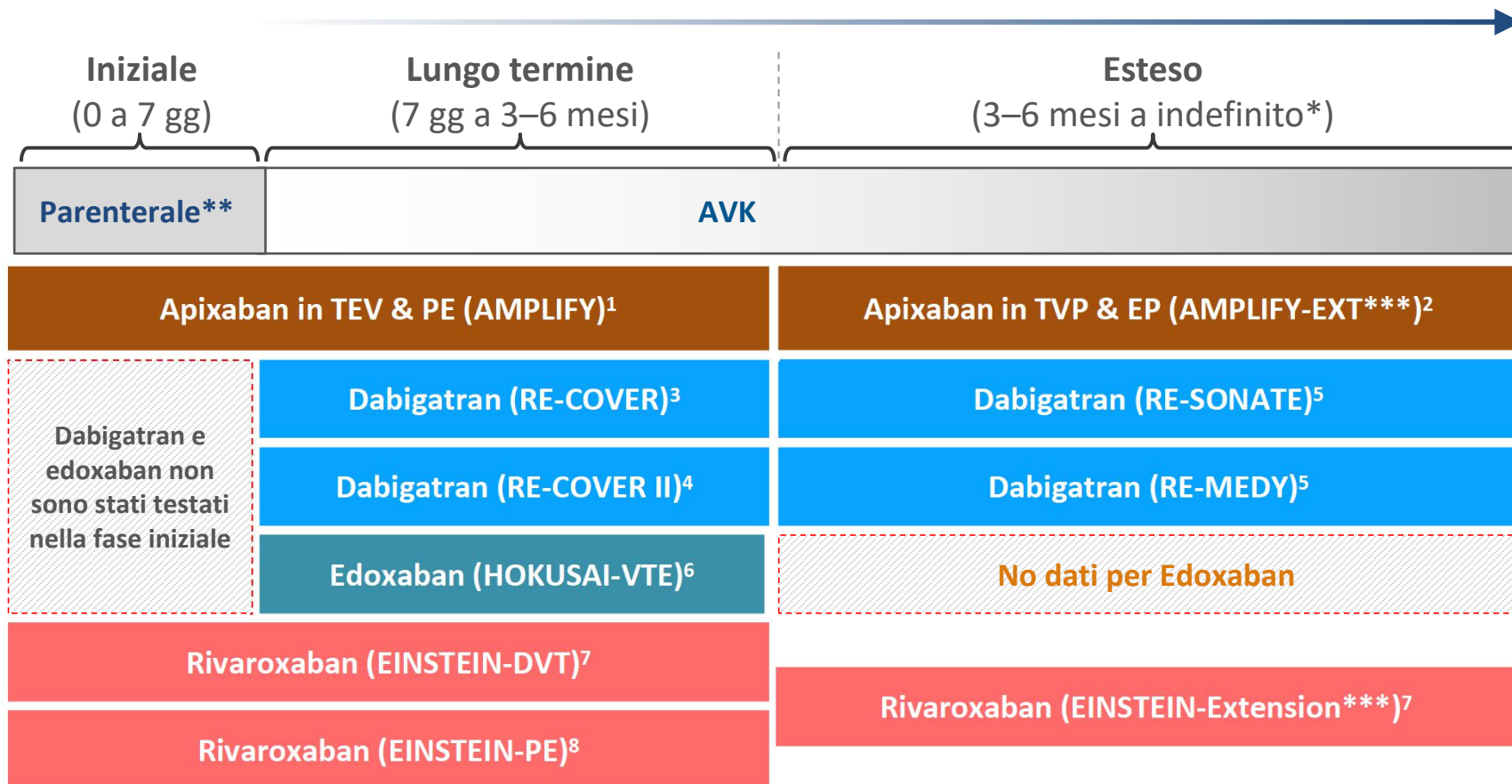
Warfarin ed altri AVK

- Unica TAO disponibile fino al 2009
- Stretta finestra terapeutica
- Frequenti aggiustamenti di dose e monitoraggi laboratoristici
- Interazioni farmacologiche
- Difficoltà a raggiungere i centri TAO
- Rischio di sanguinamento amplificato (comorbidità, politerapia...)

Nuovi anticoagulanti orali (NOACS)

- Valida opzione terapeutica per i pazienti geriatrici affetti da FA non valvolare
- RELY, Rocket AF, Aristotle, Engage AF: 71.683 pz per dimostrare la non inferiorità/superiorità di Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) rispetto a Warfarin nella prevenzione di eventi cerebrovascolari ed embolia sistemica
- Numero consistente di pazienti tra i 75 e gli 80 anni nei diversi trial
- Percentuale di sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti sovrapponibile alla popolazione trattata con Warfarin nella stessa fascia età (6,4% vs 6,3%)

Studi di fase III con i NAO nel trattamento del TEV



* Il termine indefinito fa riferimento alla terapia anticoagulante continuata senza un termine preciso ma che può essere interrotta per l'aumentato rischio emorragico o per mutate preferenze del paziente.

** LWMH, fondaparinux.

*** I soggetti arruolati negli studi hanno completato 6-12 mesi di terapia anticoagulante

- 1. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;369:799-808; 2. Agnelli et al. *N Engl J Med* 2013;368:699-708; 3. Schulman et al. *N Engl J Med* 2009;361:2342-522; 4. Schulman et al. *Circulation* 2014;129:764-72; 5. Schulman et al. *N Engl J Med* 2013;368:709-18; 6. The HOKUSAI-VTE Investigators, *N Engl J Med* 2013;369:1406-15; 7. Bauersachs et al. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510; 8. Büller et al. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97

NAO più “maneggevoli”

- Profilo farmacologico prevedibile
- Rapida insorgenza di azione (1-4 ore vs 3-6 giorni) e breve emivita (7-15 ore vs 40 ore)
- Ampia finestra terapeutica
- Minori interazioni con farmaci e alimenti
- Non necessitano di routinario monitoraggio laboratoristico

ATTENZIONE! Nel paziente anziano ...

- Controllo della funzione renale anche a lungo termine
- Valutazione nel tempo delle condizioni cognitive del paziente per garantire aderenza alla terapia (rapida insorgenza/termine d'azione)
- Necessità (eccetto che per rivaroxaban ed edoxaban) di doppia somministrazione giornaliera
- Assenza di dati su efficacia della compressa frantumata e/o somministrata tramite sondino
- Disponibilità antidoto
- Non prontamente disponibili modalità di monitoraggio per circostanze particolari (es. sanguinamento maggiore, procedure d'urgenza)

Conclusione

Conoscere le peculiarità dei pazienti anziani è indispensabile per una gestione appropriata nel setting dell'EP, sin dal sospetto clinico e per tutto l'iter diagnostico e terapeutico.



Prospettive per il futuro

- Implementazione nell'utilizzo della tecnica ad alta sensibilità per il dosaggio del d-dimero con particolare riferimento al cut off aggiustato per età al fine di consentire il rule out precoce ad una consistente quota di pazienti anziani senza ricorrere ad ulteriori esami
- Acquisizione sempre maggiore di esperienza e sicurezza nell'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali pur considerando gli anziani una speciale e selezionata categoria di pazienti



Esercizi di equilibrio in situazioni difficili



XI congresso nazionale
simeu
ROMA 24-26 MAGGIO 2018

.... Con pesanti responsabilità!

Grazie dell'attenzione

