

**L'EMBOLIA POLMONARE NEL DIPARTIMENTO DI
EMERGENZA:
Dal sospetto clinico alla stratificazione
prognostica**

S. Grifoni

**Centro di Riferimento Regionale per la
diagnosi ed il trattamento dell'embolia
polmonare**



Dip. Di Emergenza Urgenza- Careggi - Firenze

Embolia polmonare

Sospetto clinico

Quali pazienti sono a rischio di EP?

- Immobilizzazione (degenza, ictus, viaggi)
- Recente chirurgia/Traumi (arti inferiori, pelvici)
- Precedenti TVP e/o Embolia polmonare
- Cancro
- Obesità
- Ustioni
- CVC
- Contraccettivi orali, Gravidanza, postpartum
- Coagulopatie: APC-R, mutazione gene PT, Proteina C, proteina S, AT III.

Segni e Sintomi

Dispnea (improvvisa)	82%
Tachipnea (>20/min)	60%
Dolore toracico	49%
FC >100/min	40%
Tosse	20%
Sincope	14%
Emottisi	7%

Quale score?

TABLE 1. Clinical Models for Predicting the Probability of Pulmonary Embolism

Wells Model		Geneva Model		Pisa Model*	
Characteristic	Score	Characteristic	Score	Characteristic	Coefficient
Previous PE or DVT	1.5	Previous PE or DVT	2	Male sex	0.81
Heart rate >100 beats/min	1.5	Heart rate >100 beats/min	1	Age (yr)	
Recent surgery or immobilization	1.5	Recent surgery	3	63–72	0.59
Clinical signs of DVT	3	Age (yr)		≥73	0.92
Alternative diagnosis less likely than PE	3	60–79	1	Preexisting cardiovascular disease	–0.56
Hemoptysis	1	≥80	2	Preexisting pulmonary disease	–0.97
Cancer	1	Blood gases		History of thrombophlebitis	0.69
		PaCO ₂ (mmHg)		Dyspnea (sudden onset)	1.29
		<36	2	Chest pain	0.64
		36–38.9	1	Hemoptysis	0.89
		PaO ₂ (mmHg)		Fever >38°C	–1.17
		<48.7	4	ECG signs of acute right ventricular overload	1.53
		48.7–59.9	3	Chest radiograph	
		60–71.2	2	Oligemia	3.86
		71.3–82.4	1	Amputation of the hilar artery	3.92
		Chest radiograph		Consolidation (infarction)	3.55
		Plate-like atelectasis	1	Consolidation (no infarction)	–1.23
		Elevated hemidiaphragm	1	Pulmonary edema	–2.83
				Constant	–3.26

Abbreviations: PE = pulmonary embolism; DVT = deep vein thrombosis; PaO₂ = partial pressure of oxygen, arterial; PaCO₂ = partial pressure of carbon dioxide, arterial; ECG = electrocardiogram.

*To estimate the probability of PE, add all of the regression coefficients that apply to a particular patient to the constant. The probability of PE then equals $1/[1+\exp(-\text{sum})]$.

Esami utili nell'indirizzare il sospetto diagnostico

ECG: NORMALE < 20% dei casi

Nelle massive:

- S1Q3T3
 - Inversione delle onde T V1-V3
 - RBBB
- } 80%

Fibrillazione/flutter atriale 0-5%

Esami utili nell'indirizzare il sospetto diagnostico

RX torace: UTILE per escludere altre diagnosi

Normale nel 20-30 % dei casi

Westermarck

Hampton

EGA: IPOSSIEMIA – ipocapnia

normale $P(A-a)O_2$ nel 14%

DDimero: potere predittivo negativo 99,6%
(ELISA) in DEA nei pazienti a basso rischio

Esami utili nell'indirizzare il sospetto diagnostico

Ecocolordoppler venoso in DEA

- Sensibilità: 96,3%
- Specificità: 100%
- Valore predittivo negativo: 98,6%

NB !!!!

Positività del test nei pazienti con EP circa 60 %

ACCURACY OF A PRELIMINARY DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM BASED ON CLINICAL SCORE AND CARDIAC AND VENOUS ULTRASOUND EXAMINATION

	<i>CLINICAL SCORE, CARDIAC AND VENOUS ULTRASOUND</i>	<i>ECHOCARD.</i>
■ sensitivity	92%	51%
■ specificity	66%	87%
■ positive predictive value	75%	82%
■ negative predictive value	88%	60%
■ total accuracy	80%	67%

CLINICAL SCORE + ECOCARDIOGRAMMA

In pazienti con EP MASSIVA (n=32),

- ✓ Sensibilità 97%
- ✓ Valore predittivo negativo 98%



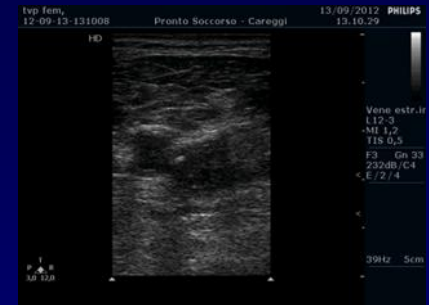
Ingresso

Post-rTPA

Sensibilità e specificità dell'ecografia singolo-organo per la diagnosi di Embolia Polmonare (revisione della letteratura)

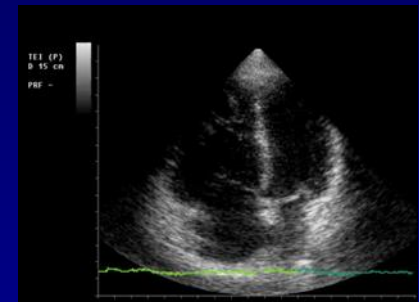
Ecografia Venosa (CUS)

- Sensibilità 39-55%
- Specificità 96-99%



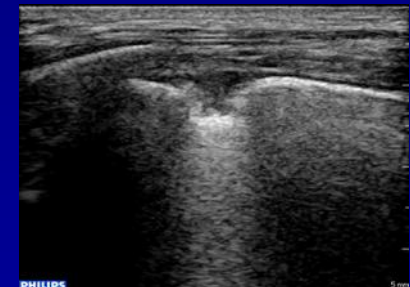
Ecografia Cardiaca (ETT)

- Sensibilità 29-67%
- Specificità 87-98%



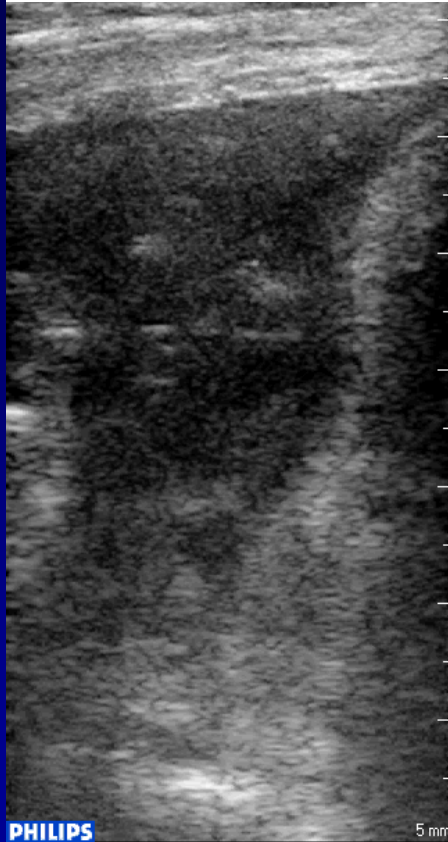
Ecografia Toracica (TUS)

- Sensibilità 74-80%
- Specificità 93-95%

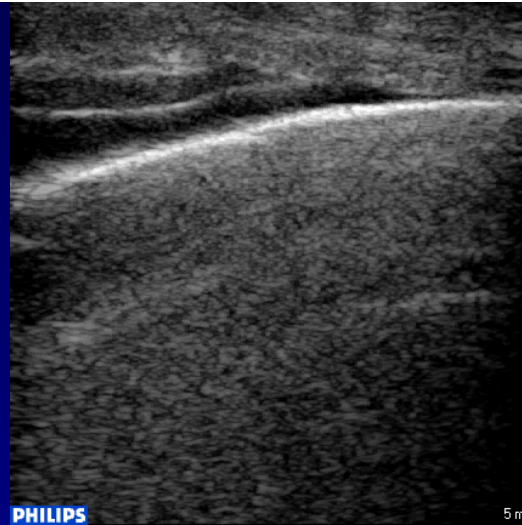


Diagnosi ecografica alternativa nei pz con ecografia multiorgano negativa per EP

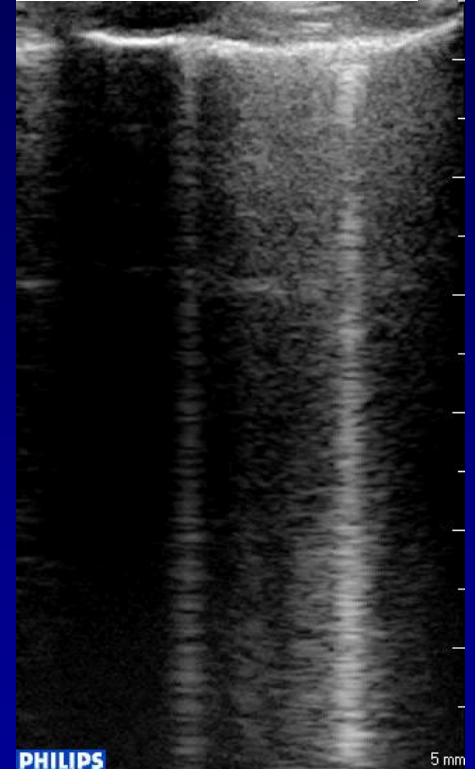
Addensamento



Ver. pleurico



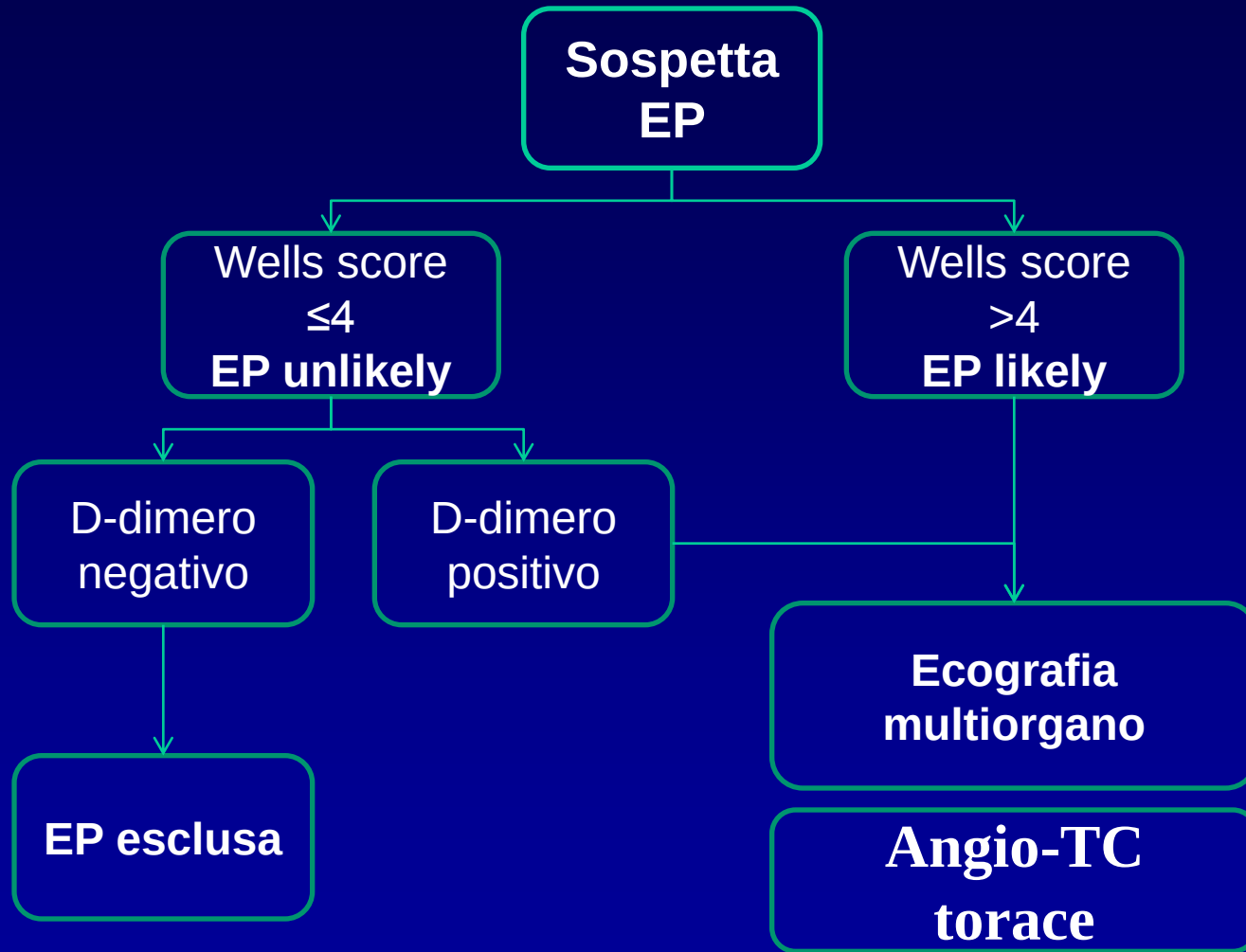
S.
Interstiziale



Vers. pericardico

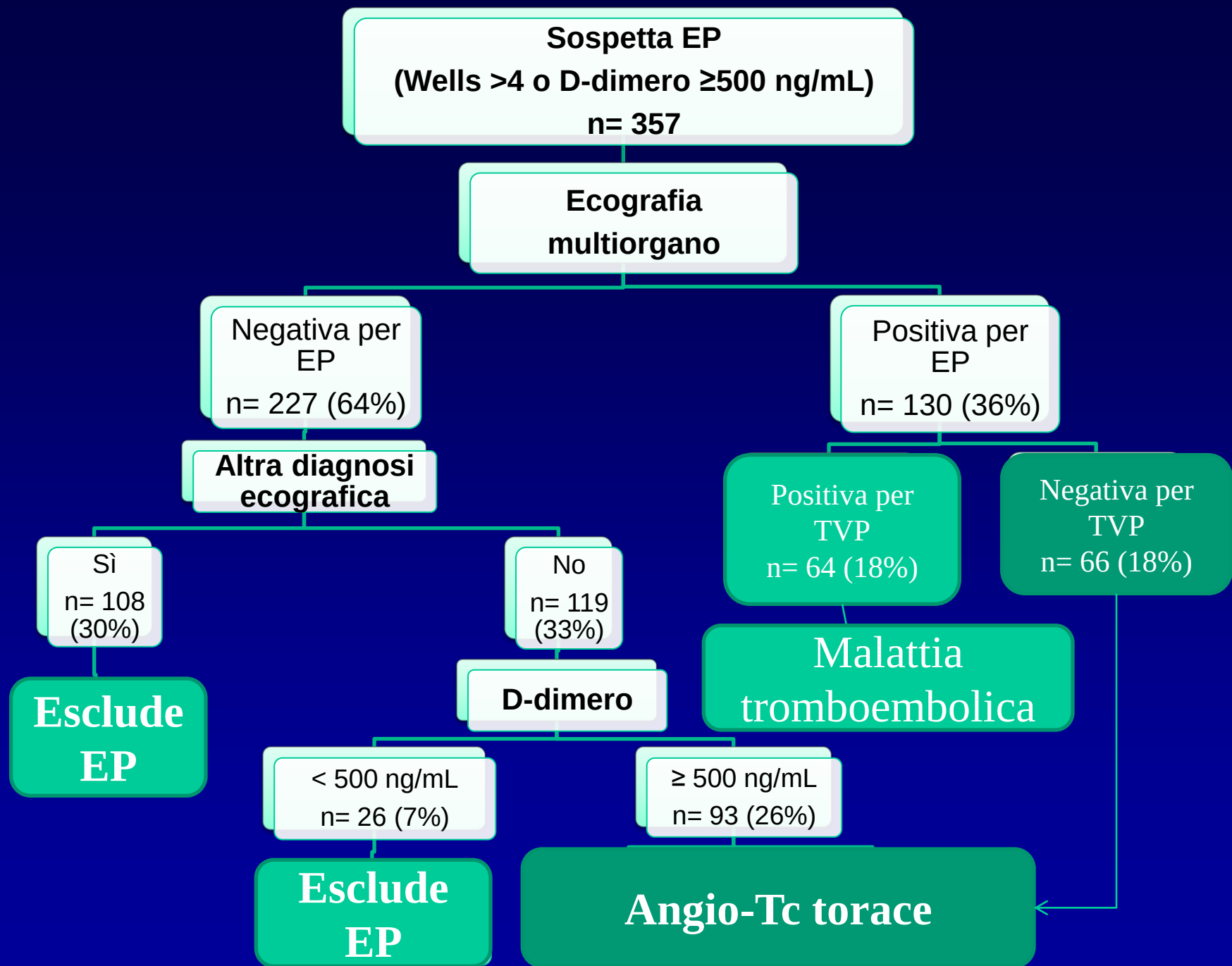


ACCURACY OF MULTI-ORGAN ULTRASOUND (VENOUS, CARDIAC AND THORACIC) FOR THE DIAGNOSIS OF PULMONARY EMBOLISM: SUSPECTED PULMONARY EMBOLISM SONOGRAPHIC ASSESSMENT (SPES) MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY



P. Nazerian, S. Vanni, C. Gigli, G. Volpicelli, A. Ciavattone, M. Zanobetti, A. Lamorte, G. Viviani, A. Fabbri, S. Grifoni, ESC 2012

357 pz arruolati EP 109 (31%)	Sens % (95% CI)	Spec % (95% CI)	VPP % (95% CI)	VPN % (95% CI)	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)
CUS	52,7% (43,5-61,8)	97,6% (94,8-98,9)	90,6% (81-95,6)	82,3% (77,5-86,2)	21,7 (9,6-48,7)	0,4 (0,3-0,5)
TTE	32,7% (24,7-41,9)	90,9% (86,6-93,9)	62,1% (49,2-73,4)	74,8% (69,6-79,4)	3,6 (2,2-5,8)	0,7 (0,6-0,8)
TUS	60,9% (51,6-69,5)	98% (95,3-99,1)	93,1% (84,8-97)	84,9% (80,3-88,6)	30 (12,4-72,5)	0,4 (0,3-0,5)
Multiorgano	90% (83-94,3)	87,4% (82,7-91)	76,2% (68,1-82,7)	95,2% (91,5-97,3)	7,17 (5,1-10,02)	0,11 (0,07-0,2)
Multiorgano neg, diagnosi alter pos	100% (97-100)	44% (37-50)	44% (38-50)	100% (97-100)	1,78 (1,59-1,98)	0



TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

Valore predittivo negativo

TABLE 2. Patient Outcome if Anticoagulation Is Withheld on the Basis of a Negative Spiral CT Study in Patients With Suspected PE: Peer-Reviewed Publications

Reference	Year	Journal	Patients Without Anticoagulation Based on Normal CT, n	Follow-Up Period	Documented DVT/PE in Patients Without Anticoagulation, n	Negative Predictive Value of Normal CT for Ruling out PE, %
Garg ⁵¹	1999	<i>AJR Am J Roentgenol</i>	78	6 mo	1	99
Lomis ⁵²	1999	<i>J Vasc Interv Radiol</i>	100	6–24 mo	0	100
Goodman ⁵³	2000	<i>Radiology</i>	198	3 mo	2	99
Blachere ²⁹	2000	<i>AJR Am J Roentgenol</i>	104	124–479 d	3	96.2
Gottsater ⁵⁴	2001	<i>Eur Radiol</i>	215	3 mo	3	99.1
Ost ⁵⁵	2001	<i>Am J Med</i>	71	6 mo	3	96
Tillie-Leblond ⁵⁶	2002	<i>Radiology</i>	185	12 mo	3	98
Swensen ⁵⁷	2002	<i>Mayo Clin Proc</i>	993	3 mo	8	99
Nilsson ⁵⁸	2002	<i>Acta Radiol</i>	441	3 mo	4	99.1
Musset ⁵⁹	2002	<i>Lancet</i>	507	3 mo	9	98.8
Van Strijen ⁶⁰	2003	<i>Ann Intern Med</i>	246	3 mo	1	99.2

Schoepf UJ, Circulation 2004

“The clinical validity of using a CT scan to rule out pulmonary embolism is similar to that reported for conventional pulmonary angiography”

Quiroz R, JAMA 2005

Presentazione dell'EP nel DEA: TRE PARADIGMI

CRITERIO DOMINANTE

TEMPO

➤ Paz in SHOCK

➤ Paz normoteso, dispnoico

*Stratificazione
Prognostica*

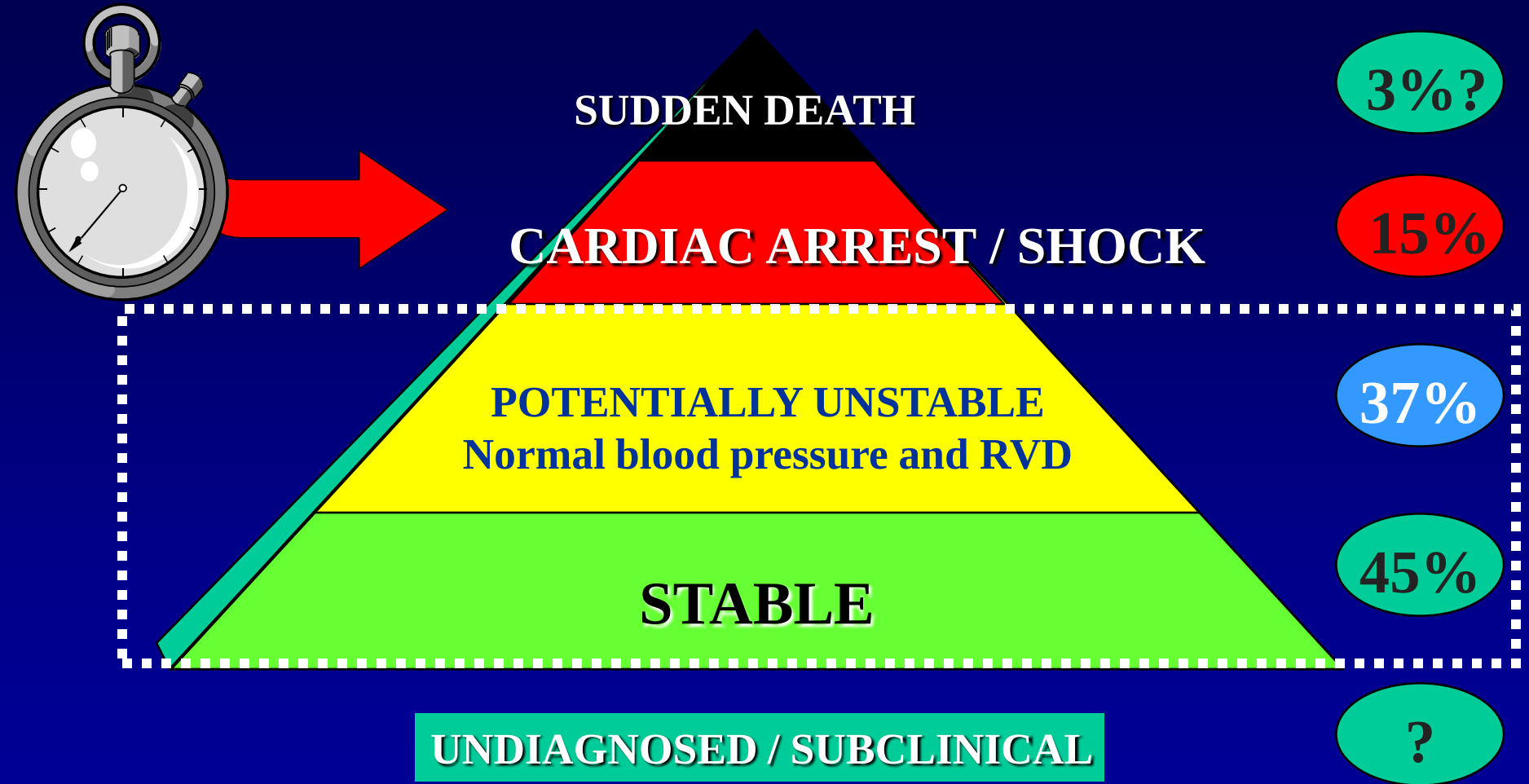
➤ Paz eupnoico, dolore
toracico parietale, sospetta
TVP

*Accuratezza
Diagnostica*



Clinical presentation in patients with PE

204 consecutive cases



Grifoni S et al., Circulation 2000

Stratificazione prognostica

PE-related early MORTALITY RISK		RISK MARKERS			Potential treatment implications
		CLINICAL (shock or hypotension)	RV dysfunction	Myocardial injury	
HIGH >15%		+	(+)^a	(+)^a	Thrombolysis or embolectomy
NON HIGH	Inter mediate 3–15%	—	+	+	Hospital admission
			+	—	
			—	+	
	Low <1%	—	—	—	Early discharge or home treatment

Sistemi prognostici clinici

mortalità globale a 30 giorni

Geneva Score Predictor

PAS < 100mmHg 2
PaO₂ < 60 mmHg 1

Scompenso cardiaco 1
Neoplasia 2
TVP 1
Pregressa TVP 1

Basso rischio ≤2

Wicki J et al
Thromb Haemost 2000

Pulm. Embol. Severity Index

PAS < 100mmHg 30
Sat O₂ < 90% 20
FC ≥ 110 20
FR ≥ 30/min 20
Temperatura <36 C° 20
Stato mentale alterato 60
Scompenso cardiaco 10
Neoplasia 30
Età 1/y
Malattia cronica polmonare 10
Sesso maschile 10

≤85

Aujeski D et al
Am J Resp Crit Care Med 2005

Stratificazione prognostica clinica. sPESI

Table II. Simplified pulmonary embolism severity index.

Variable	Points
Age >80 years	1
History of cancer	1
History of chronic cardiopulmonary disease	1
Pulse ≥ 110 beats/min	1
Systolic blood pressure <100 mmHg	1
Arterial oxyhemoglobin saturation (SaO ₂) <90%	1

A total point score for a given patient is obtained by summing the points. The score corresponds with the following risk classes: 0, low risk; ≥ 1 , high risk.

PESI e mortalità per EP

patients (n = 655)

	Parameter (95% Confidence Interval)	
	Overall mortality	PE-specific mortality
Sensitivity, %	91 (81–97)	86 (64–97)
Specificity, %	50 (47–54)	48 (45–52)
Positive predictive value, %	11 (9–14)	4 (2–6)
Negative predictive value, %	99 (97–100)	99 (98–100)
Positive likelihood ratio	1.8 (1.7–2.0)	1.7 (1.4–2.0)
Negative likelihood ratio	0.17 (0.07–0.4)	0.30 (0.1–0.85)
Area under the receiver operating characteristic curve ^a	0.80 (0.75–0.86)	0.77 (0.68–0.86)

Disfunzione ventricolare destra

- Studi con ecocardiografia
 - Goldhaber et al 1993
 - Ribeiro et al 1997
 - Kasper et al 1997
 - Grifoni et al 2000
 - Kucher et al 2005
- Studi con TC
 - Van Der mer et al (SDCT): $RV/LV > 1$, PPV 10% NPV 100%
 - Shoepf et al (4-16CT): $RV/LV > 0.9$, PPV 15%, NPV 92%

ESC guidelines, *Eur Heart J* 2008



Valore prognostico della dilatazione/disfunzione ventricolare dx in pz con EP normotesi

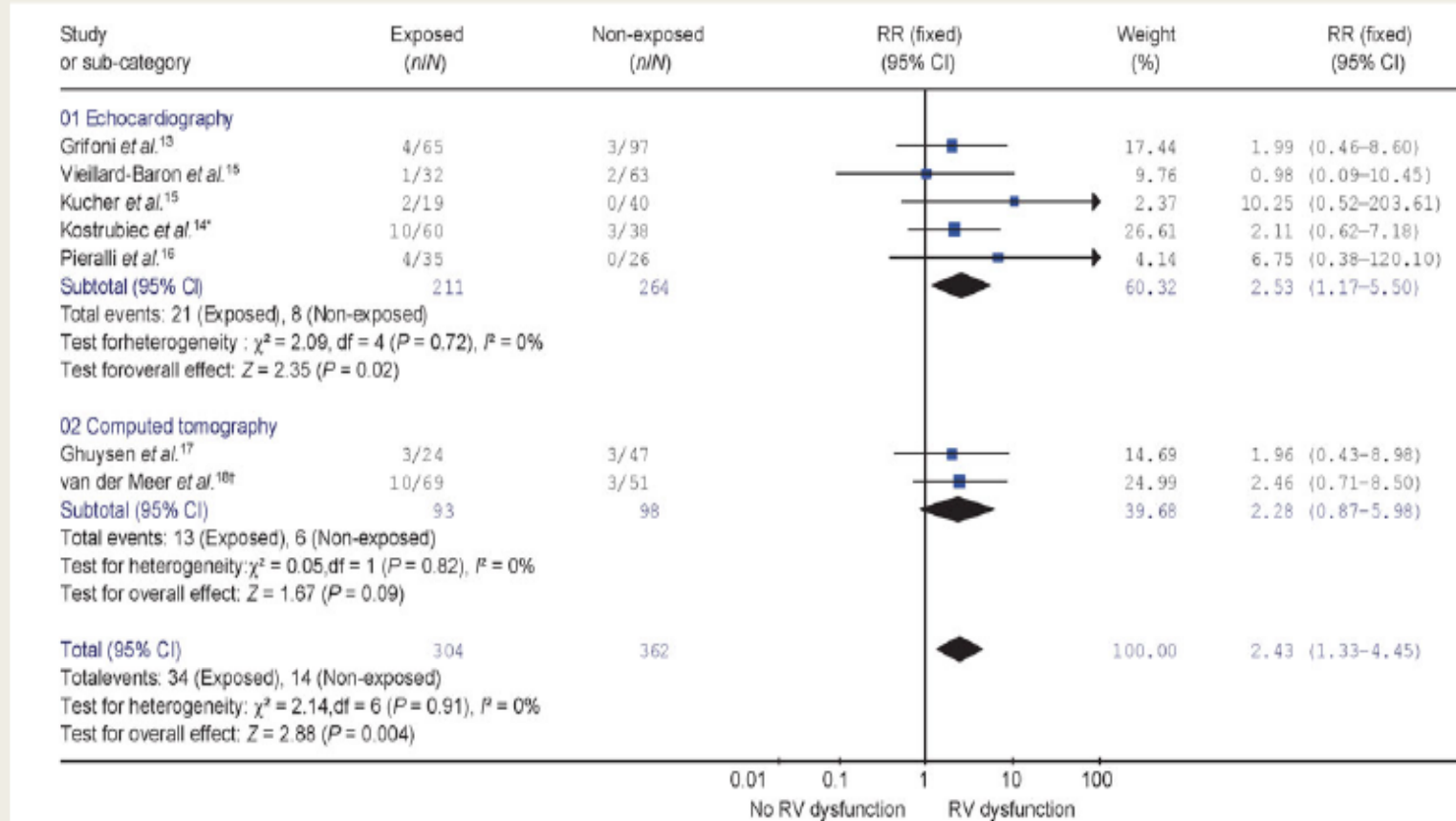


Figure 2 Prognostic value of right ventricular dysfunction for mortality in patients with pulmonary embolism without shock. The outcome was in-hospital mortality for all studies, except two: (*) 40-day mortality and (†) 90-day mortality.

Disfunzione ventricolare destra

- Dilatazione VDx (Diametro Vdx/diametro Vsx > 0.9 in 4-camere) o disfunzione Vdx all'ecocardiogramma
- Dilatazione Vdx (Diametro Vdx/diametro Vsx > 0.9 in 4-camere) alla TC
- Aumento BNP (> 90 pg/mL)
- Aumento pro-BNP (> 500 pg/mL)
- Alterazioni ECG (nuovo BBDx completo o incompleto, sopra o sottoslivellamento del tratto ST o onda T invertita in sede anteroseptale)

Altri indici prognostici nei pz con EP normotesi ECG: right ventricular strain

- Tachicardia sinusale
- Fibrillazione atriale
- Qr pattern in V1
- P Pulmonale
- Deviazione assiale destra
- Elevazione del tratto ST
- Depressione del tratto ST
- BBdx
- S1Q3T3 pattern
- T negative in V1-V4

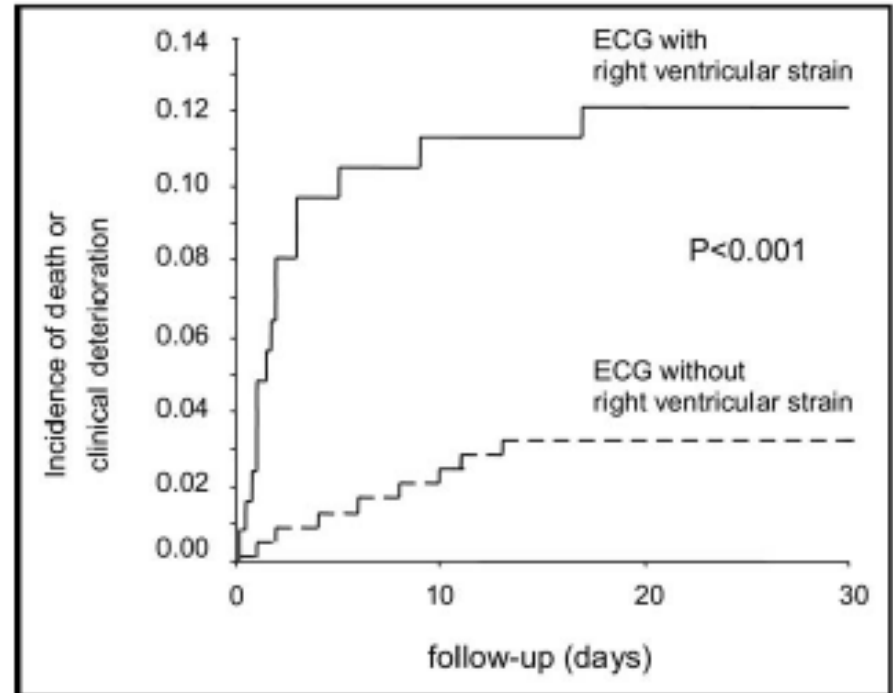
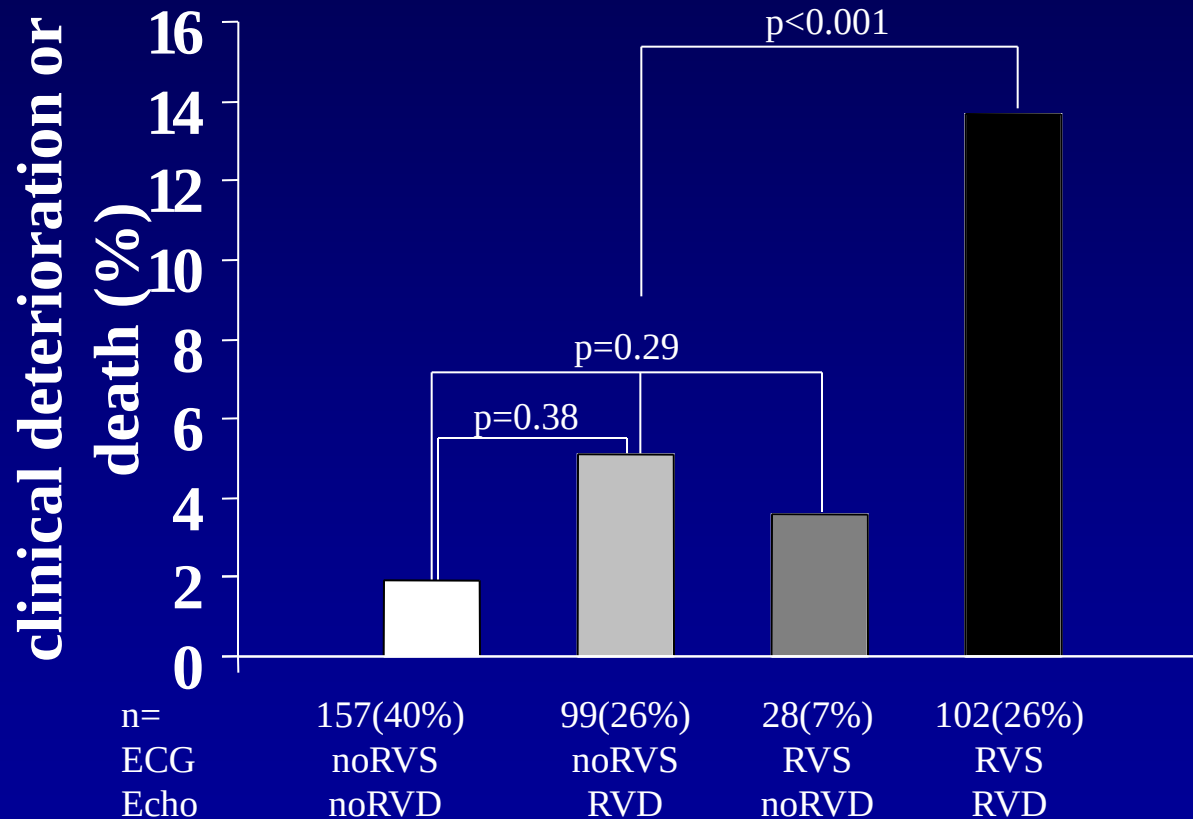


Figure 1 In-hospital follow-up of patients with first episode of acute pulmonary embolism and normal blood pressure based on ECG pattern at presentation. ECG = electrocardiography.

Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, Daviddi F, Grifoni S. Am J Med. 2009 Mar;122(3):257

Combined strategies

ECG+Echo



Valore prognostico dei fattori natriuretici atriale e della troponina nei pz con EP normotesi

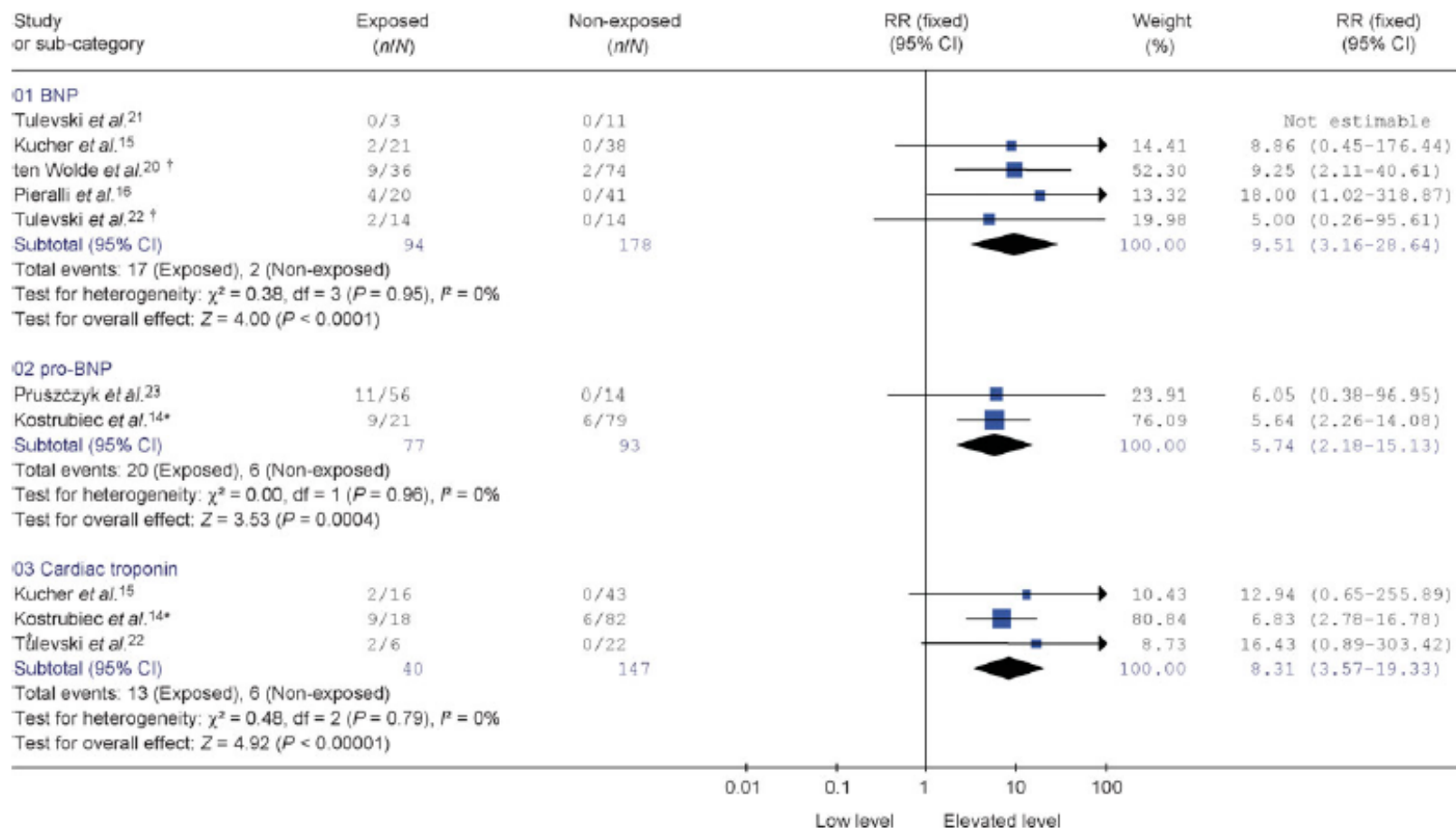


Figure 3 Prognostic value of cardiac biomarkers for mortality in patients with pulmonary embolism without shock. The outcome was in-hospital mortality for all studies, except two: (*) 40-day mortality and (†) 90-day mortality.

Combined strategies

TABLE 3. Combination of NT-proBNP or Cardiac Troponin T With Echocardiography for Definition of Risk Groups in Patients With Acute PE

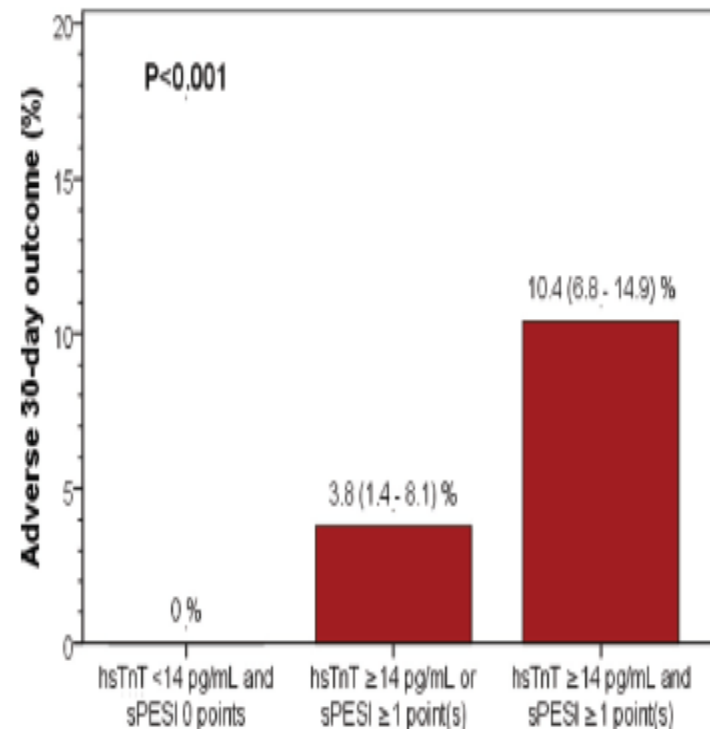
Event	Complicated In-Hospital Course, OR (95% CI)	<i>P</i>
NT-proBNP combined with echocardiography		
Group 1: NT-proBNP <1000 pg/mL	...	
Group 2: NT-proBNP >1000, echo negative*	3.28 (0.60–18.02)	0.172
Group 3: Echo positive*†	12.16 (2.45–60.29)	0.002
Cardiac troponin T combined with echocardiography		
Group 1: TnT negative,‡ echo negative*	...	
Group 2: TnT positive,‡ echo negative*	3.70 (0.76–18.18)	0.107
Group 3: TnT negative,‡ echo positive*	5.56 (0.97–31.99)	0.055
Group 4: TnT positive,‡ echo positive*	10.00 (2.14–46.80)	0.004

Troponina ultrasensibile e sPESI nei normotesi

Table 3. Value of hsTnT and the sPESI, Alone and in Combination, for Predicting an Adverse 30-Day Outcome after Acute Pulmonary Embolism

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
hsTnT ≥ 14 pg/mL	0.87	0.42	0.09	0.98
sPESI ≥ 1 point(s)	0.94	0.40	0.09	0.99
hsTnT ≥ 14 pg/mL and sPESI ≥ 1 point(s)	1.00	0.26	0.08	1.00

PPV indicates positive predictive value; NPV, negative predictive value; hsTnT, high-sensitivity troponin T; and sPESI, simplified Pulmonary Embolism Severity Index.



Limiti dei marker di disfunzione ventricolare destra

- Non esistono studi di confronto fra score clinici, biomarkers ed imaging che abbiano identificato il miglior indicatore prognostico
- Sono state utilizzati nei vari studi cut-off differenti per i vari biomarkers
- Nessun test ha dimostrato un potere predittivo positivo che possa guidare nella scelta del trattamento trombolitico

Studio PEiTHO

**MULTICENTRICO RANDOMIZZATO, CONTROLLATO,
DOPPIO CIECO (circa 1000 pz) Europeo**

Fibrinolitico e.v.
+
Eparina UFH e.v. } VS { Eparina UFH e.v.

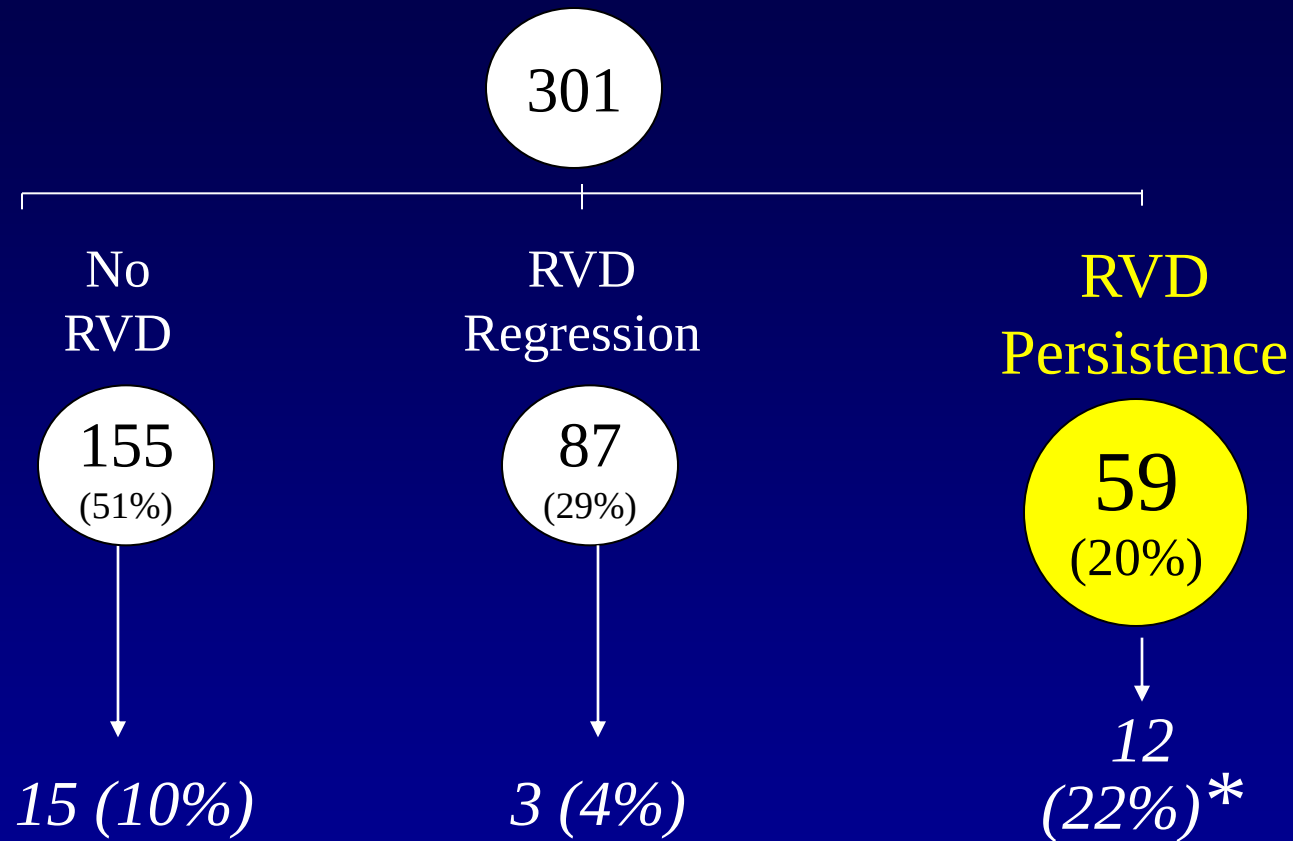
CRITERI DI INCLUSIONE:

- 18-80 ANNI
- EP SINTOMATICA
- PA $\geq$ 100 mmHg
- RVD + Troponina o BNP elevati

Endpoints:

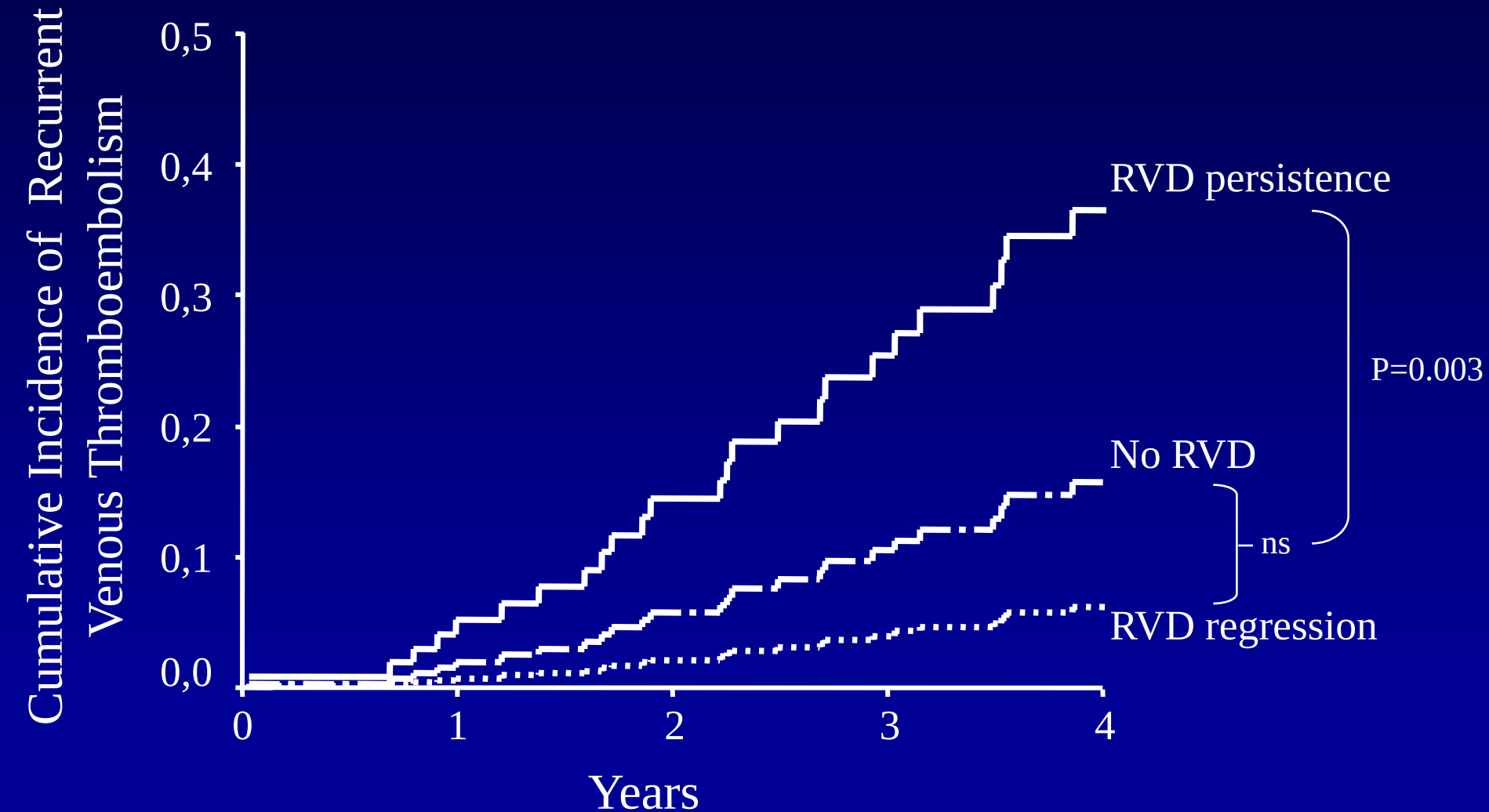
- Mortalità per EP
- Shock

Persistent RVD and long term prognosis



Recurrent VTE $P < 0.001$
mean follow-up 3.1 years

Persistent RVD and long term prognosis

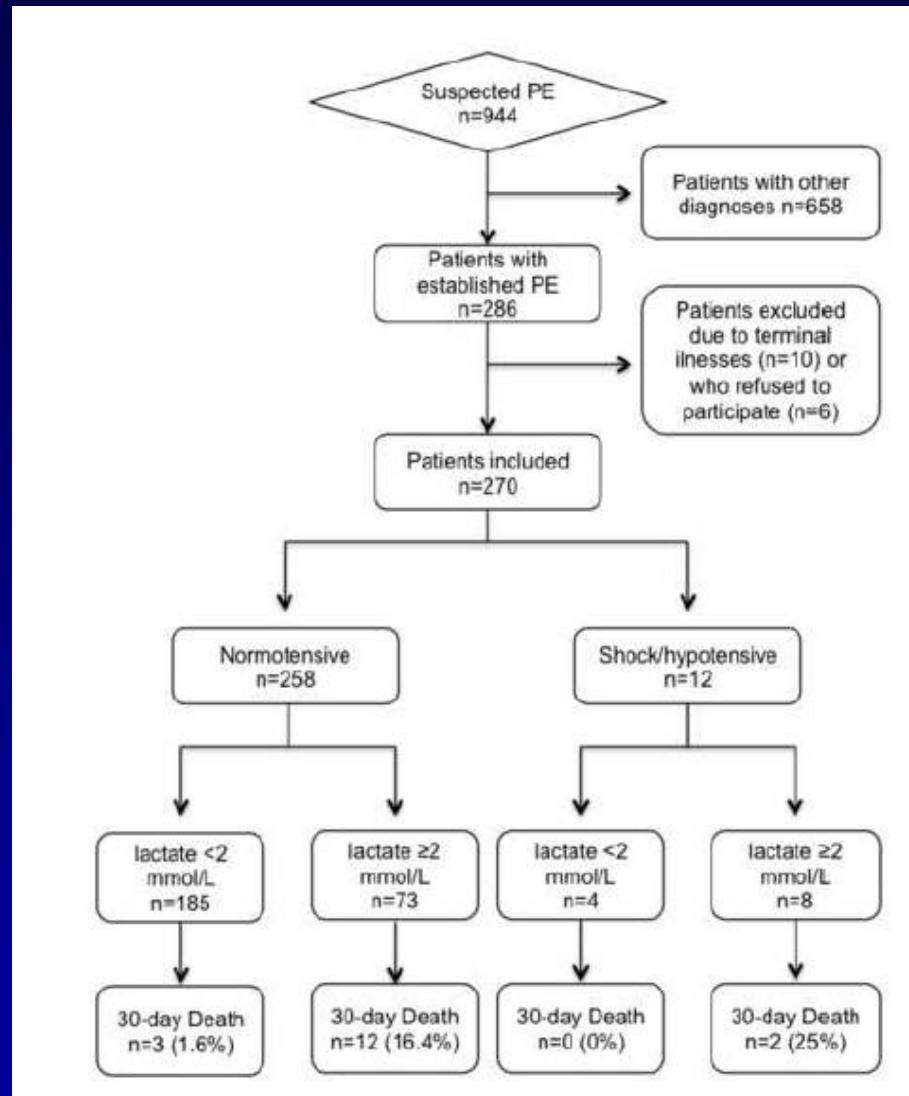


Grifoni et al, 2005



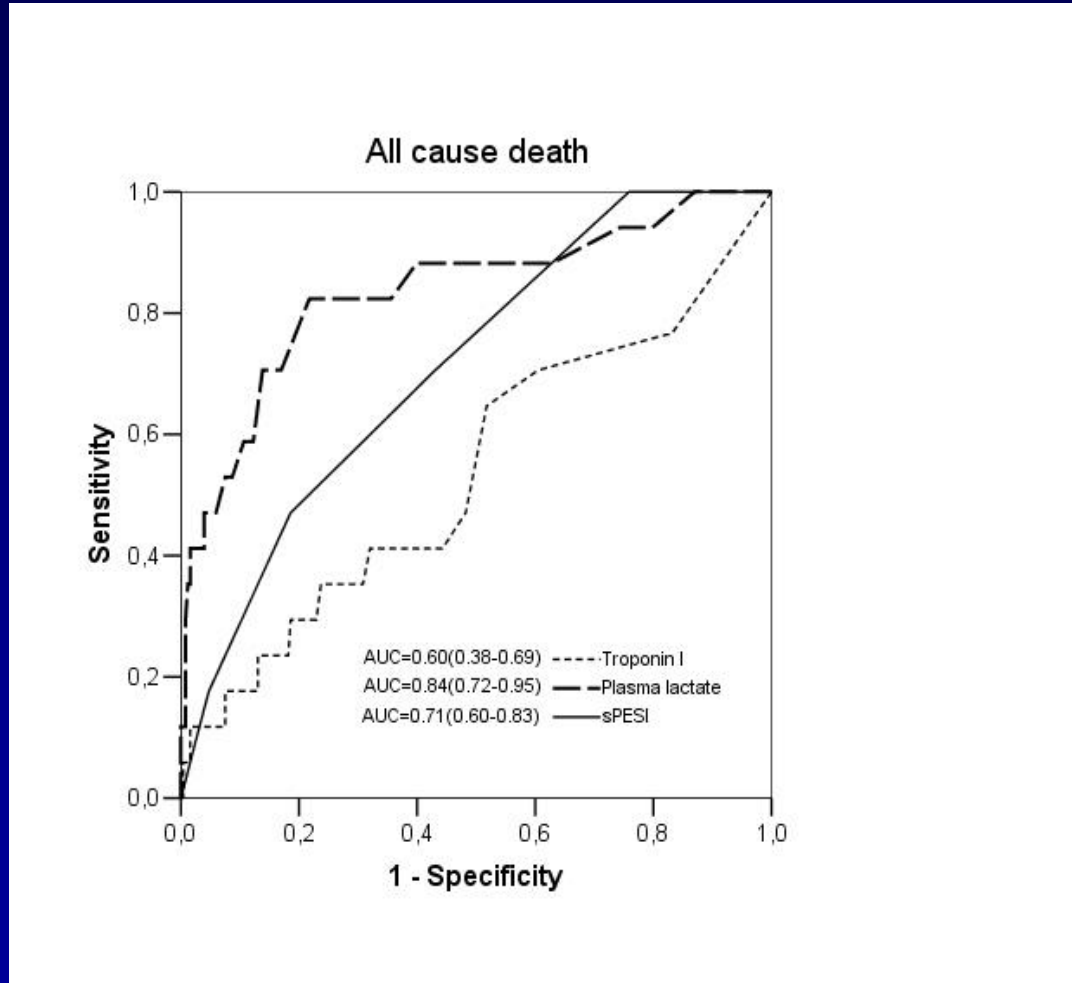
Emergency Dept.- Careggi -

Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the Thrombo-Embolism Lactate Outcome Study (TELOS)

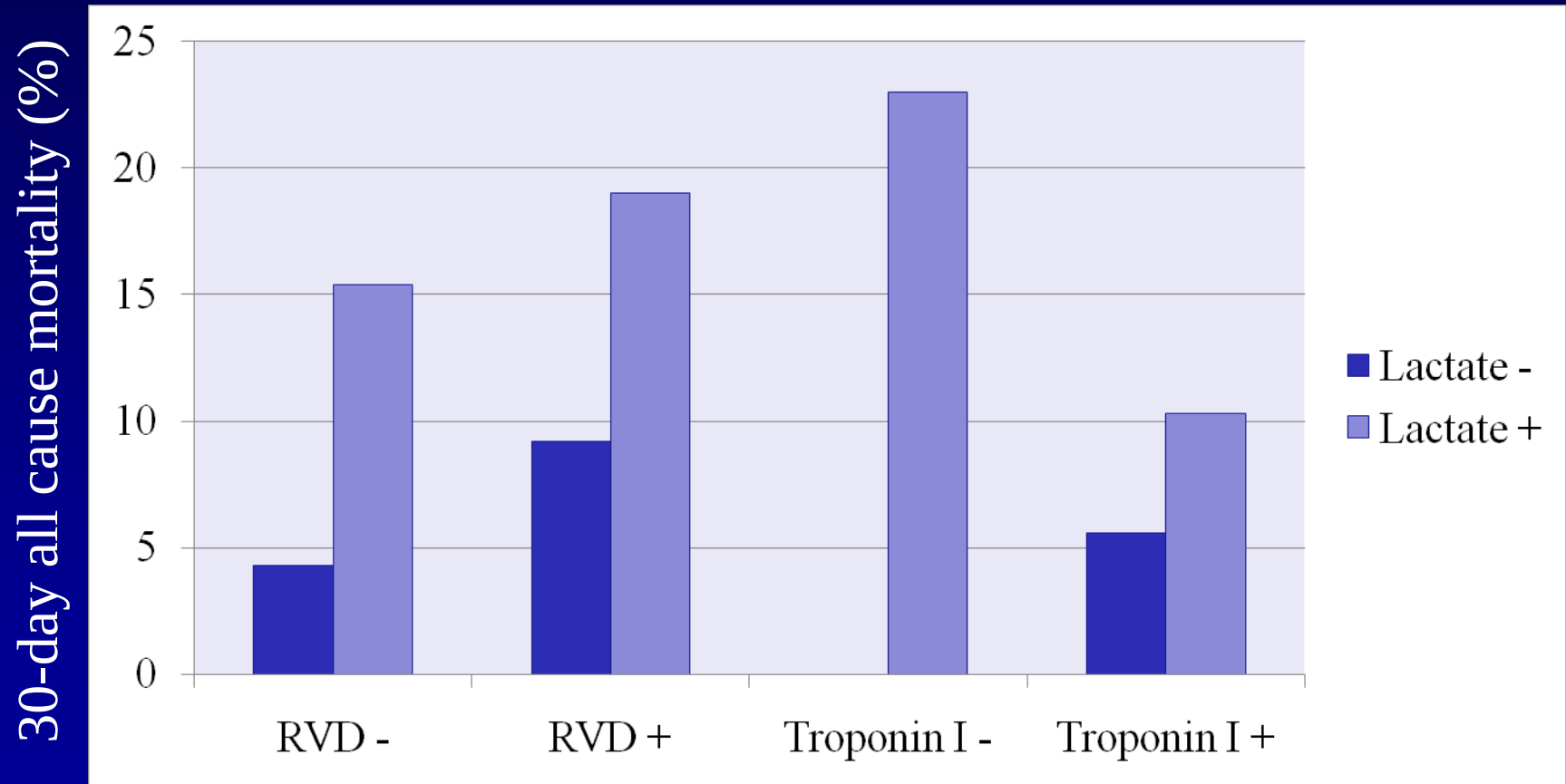


S. Vanni, G. Viviani, M. Baioni, G. Pepe, P. Nazerian, F. Socci, M. Bartolucci, M. Bartolini, S. Grifoni. 2012, Annals Emergency Medicine in press

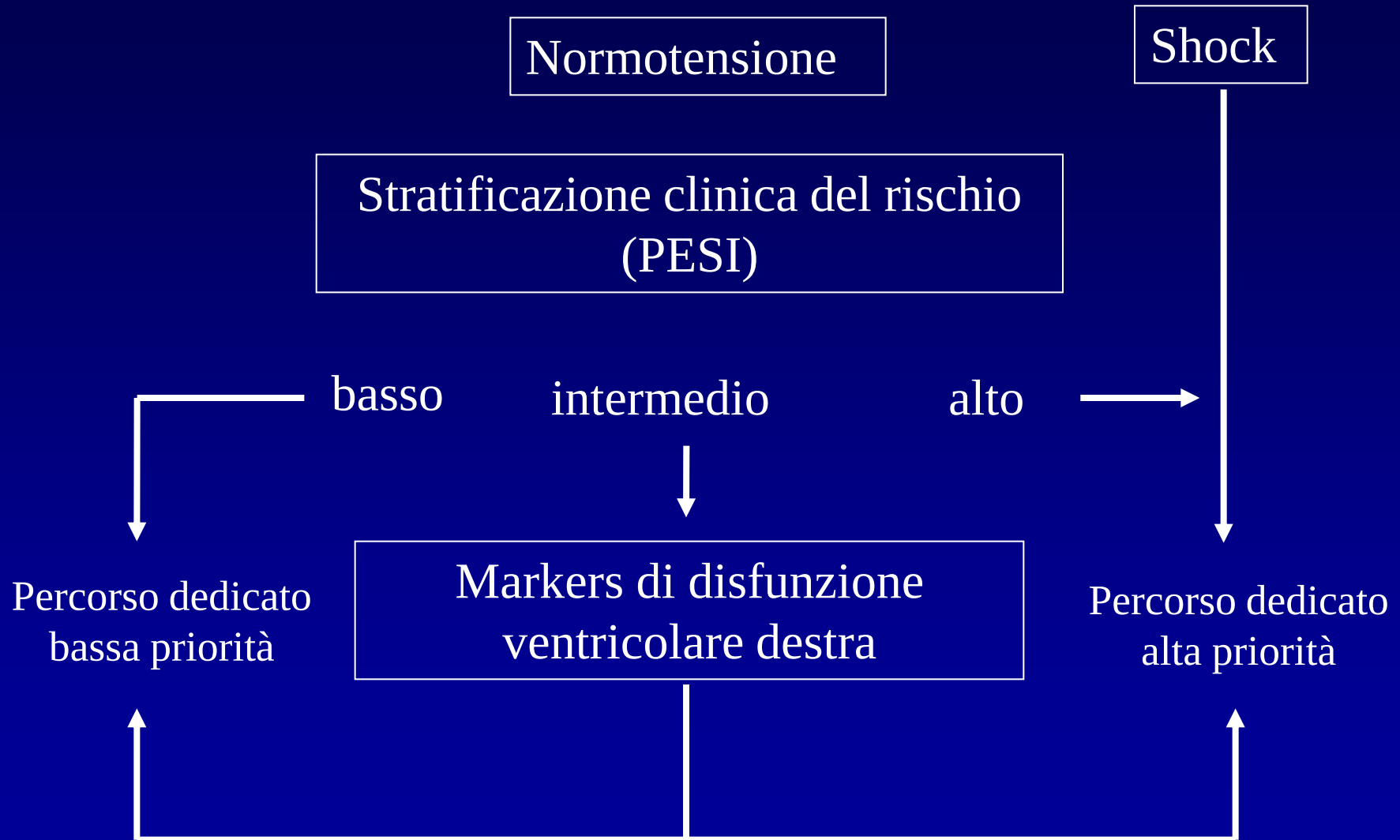
TELOS: Thrombo Embolism Lactate Outcome Study



TELOS: Thrombo Embolism Lactate Outcome Study



Stratificazione prognostica dei pz con EP



Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial

Drahomir Aujesky, Pierre-Marie Roy, Franck Verschuren, Marc Righini, Joseph Osterwalder, Michael Egloff, Bertrand Renaud, Peter Verhamme, Roslyn A Stone, Catherine Legall, Olivier Sanchez, Nathan A Pugh, Alfred N'gako, Jacques Cornuz, Olivier Hugli, Hans-Jürg Beer, Arnaud Perrier, Michael J Fine, Donald M Yealy

	Outpatient group	Inpatient group	Difference in percentages (% _{outpatient} - % _{inpatient})	Upper 95% CL for difference	p value*
Primary analysis outcomes within 90 days†					
Recurrent VTE	1 (0.6%)‡	0	0.6%	2.7%	0.011
Major bleeding	3 (1.8%)	0	1.8%	4.5%	0.086
Intramuscular	2 (1.2%)	0	1.2%	3.6%	0.031
Menometrorrhagia	1 (0.6%)	0	0.6%	2.7%	0.011
Overall mortality	1 (0.6%)§	1 (0.6%)¶	0%	2.1%	0.005

Interpretation In selected low-risk patients with pulmonary embolism, outpatient care can safely and effectively be used in place of inpatient care.

OPTE trial, Lancet 2011

FOCUS ON: STRATEGIE DI FOLLOW-UP NEI PAZIENTI CON EMBOLIA POLMONARE

Quali esami fare e quando

Stefano Grifoni, Simone Vanni

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia
della Embolia Polmonare
AOUC- Careggi



Persistent RVD and long term prognosis

Variables	Recurrent VTE		Death from any cause		Death recurrent VTE major hemorr.	
	<i>HR</i>	<i>P value</i>	<i>HR</i>	<i>P value</i>	<i>HR</i>	<i>P value</i>
Persistent RVD	3.9	0.001	_____0.19		2.1	0.005
Idiopathic PE	2.2	0.05	_____0.46		2.3	0.005
Malignancy	_____0.87		2.7	0.002	3.3	<0.001
Age (years)	_____0.92		1.03	0.01	_____0.12	

SEGNİ ECOCARDIOGRAFICI DI SOVRACCARICO EMODINAMICO ACUTO DEL VENTRICOLO DESTRO

- Almeno 1 dei seguenti
 - Dilatazione VDX
(RVED > 30 mm or RVED/LVED > 1)
 - Movimento paradossso del setto IV
 - Ipertensione polmonare
(VD-AD > 30 mm Hg)
- In assenza di aumento dello spessore VDX ($\leq 6\text{mm}$)



S Grifoni et al Am J Cardiol 1998
S Grifoni et al Circulation 2000
S Grifoni et al Arch Intern Med 2006

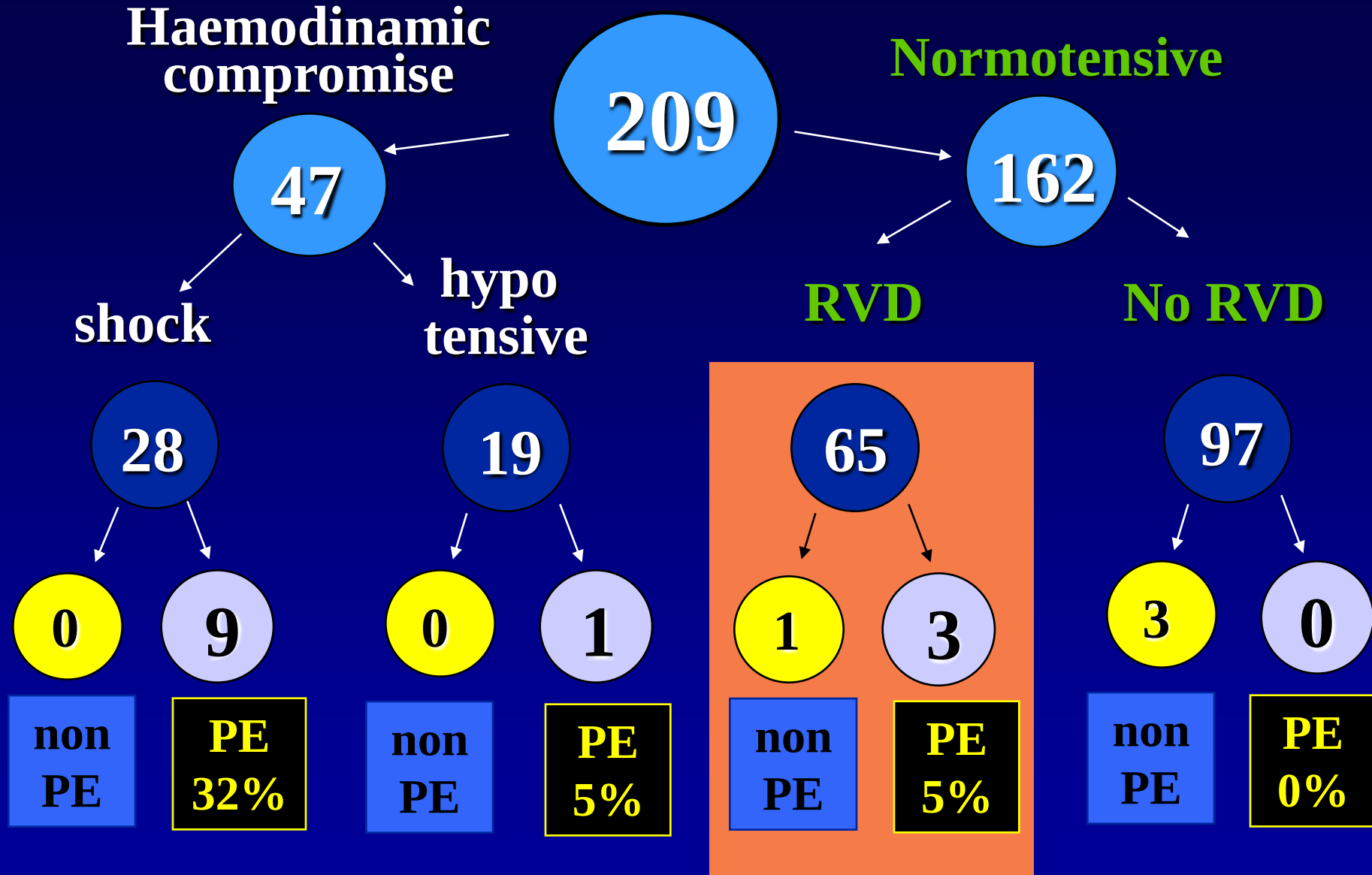


Emergency Dept.- Careggi - Florence

Altri eventi avversi a breve termine

- Shock/instabilità emodinamica secondaria di solito nelle prime ore (48 h)
- EP ricorrenti: prevalentemente in chi non è stata diagnosticata (50% se TVP prossimale), in trattamento anticoagulante 0.5-1%
- Emorragie maggiori: calo Hb > di 2 gr, > di 2 U di GR, intracraniche, retroperitoneali
 - Fibrinolitico ev: 13% in acuto, mortali/intracr 1.8%
 - Anticoagulanti: 1-3% per anno, fatali 0.3% (di solito avvengono nei primi 90 gg di trattamento).

IN-HOSPITAL MORTALITY (1995-97)



TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

Segni TC di disfunzione ventricolare dx

- Diametro dell'arteria polmonare
- Rapporto diametri VD/VS
- Diametro vena cava inferiore e della vena azigos
- Reflusso di mdc nella vena cava inf. e vv.sovraepatiche

Ghaye B, Radiology 2006

- Diametro del seno coronarico

Staskiewicz G, Eur Radiol 2010

Mortalità in acuto dei pazienti con embolia polmonare

- Cause
 - EP
 - Altro (comorbidità: cancro, sepsi, BPCO, CHF)
 - Emorragie
- Frequenza
 - Totale: 10%
 - EP related: 5%
 - Altro: 4-5%
 - Emorragie fatali: 0-1%

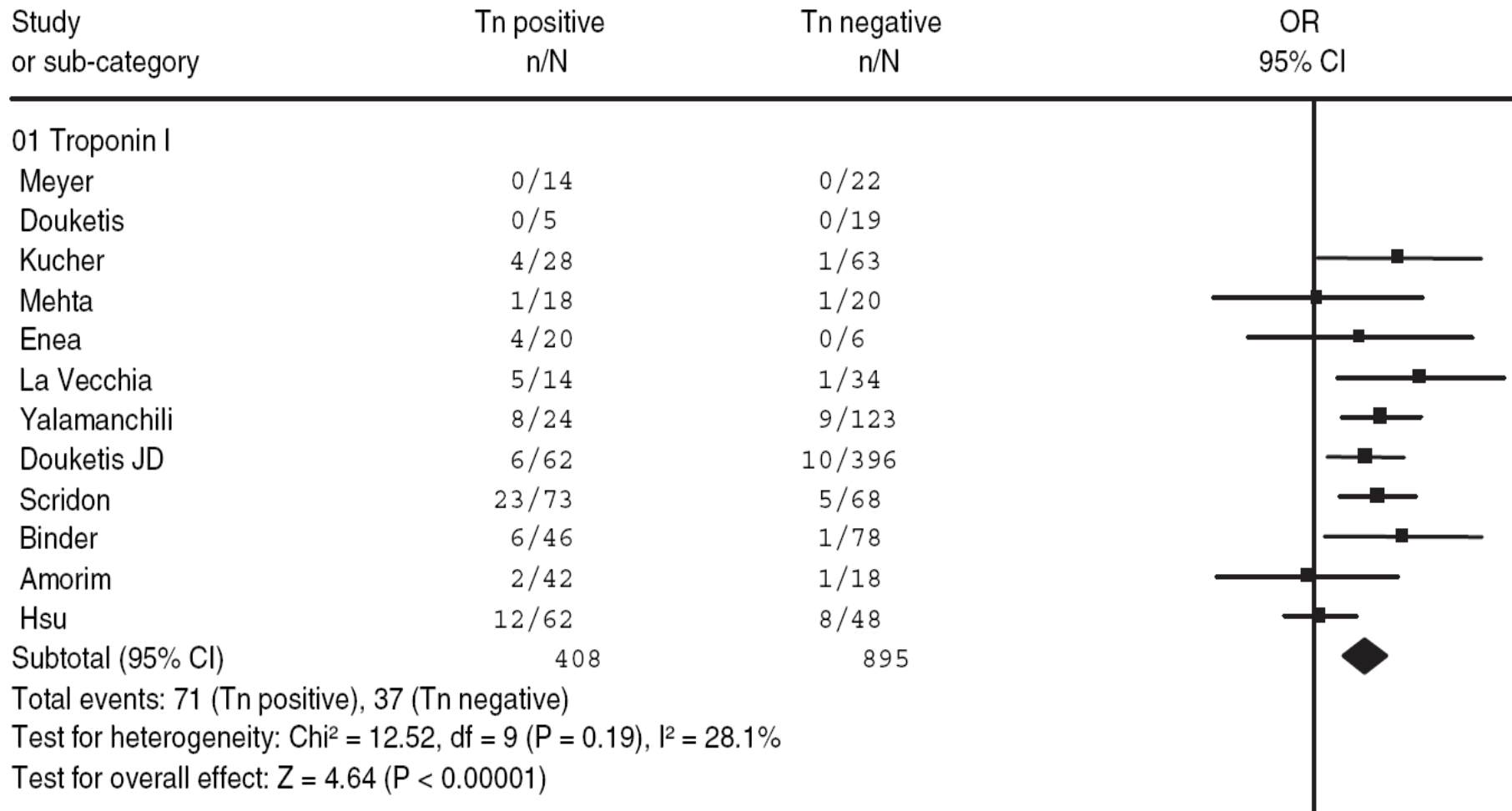
TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

Valutazione dell'intero parenchima polmonare e del mediastino

- Diagnosi alternative (broncopolmonite, PNX, tumore, atelettasia...)
- Rilievo di eventuali patologie concomitanti

Troponin I and in hospital death



Positive and negative predictive values of Troponins and natriuretic peptides

Accuracy of Cardiac Biomarkers for the Prediction of In-Hospital Death in Pulmonary Embolism

Reference	n	Biomarker	Cut-Off Level	Test +, %	NPV, %	PPV, %
Konstantinides et al ¹¹	106	cTnI	0.07 ng/mL	41	98	14
Konstantinides et al ¹¹	106	cTnT	0.04 ng/mL	37	97	12
Giannitsis et al ¹²	56	cTnT	0.10 ng/mL	32	97	44
Janata et al ²⁴	106	cTnT	0.09 ng/mL	11	99	34
Pruszczyk et al ¹³	64	cTnT	0.01 ng/mL	50	100	25
ten Wolde et al ²⁵	110	BNP	21.7 pmol/L	33	99	17
Kucher et al ¹⁸	73	NT-proBNP	500 pg/mL	58	100	12
Kucher et al ¹⁷	73	BNP	50 pg/mL	58	100	12
Pruszczyk et al ²⁶	79	NT-proBNP	153 to 334* pg/mL	66	100	23

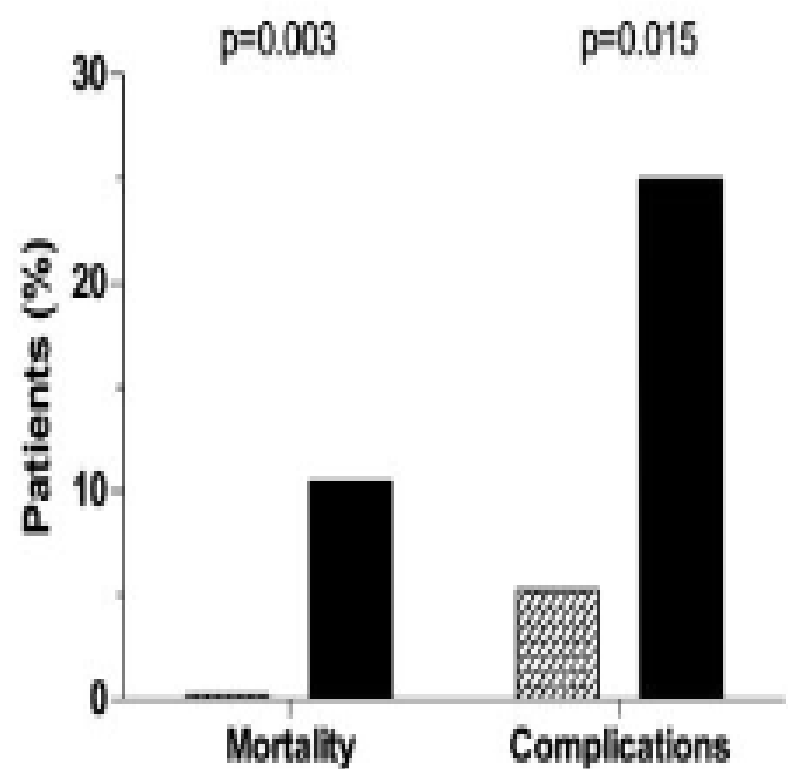
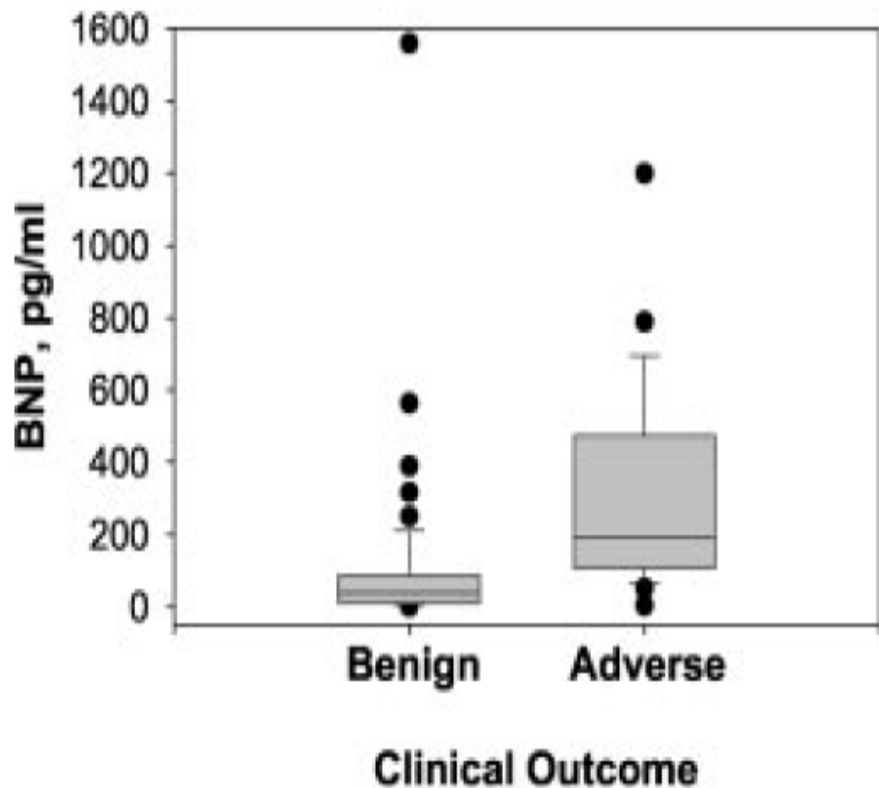
NPV indicates negative predictive value; PPV, positive predictive value.

*Age and gender adjusted cut-off levels according to the manufacturer.

Brain natriuretic peptides

BNP >50 pg/ml sens 95%

NTproBNP >1000 sens 95%



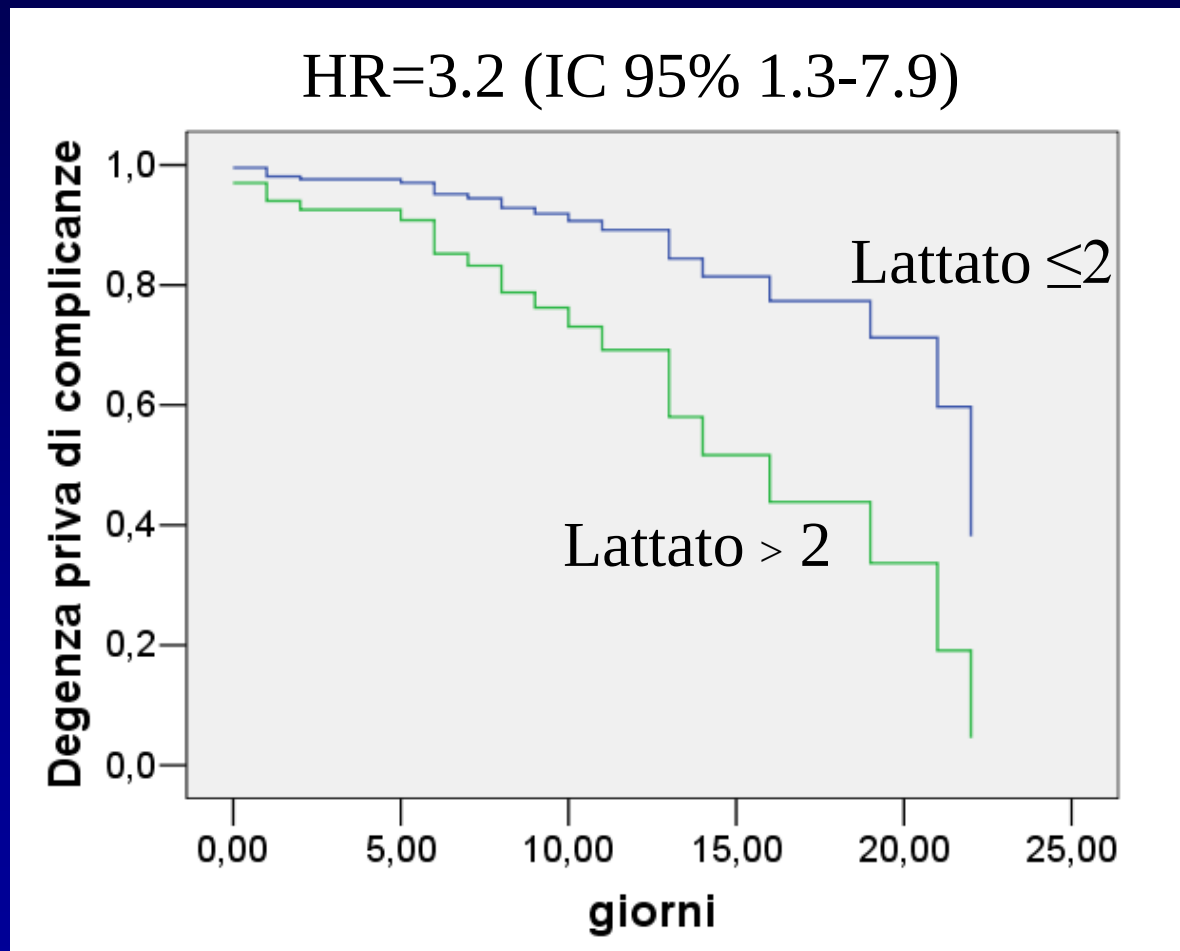
Kucher et al Circulation 2003

Binder L et al Circulation 2005

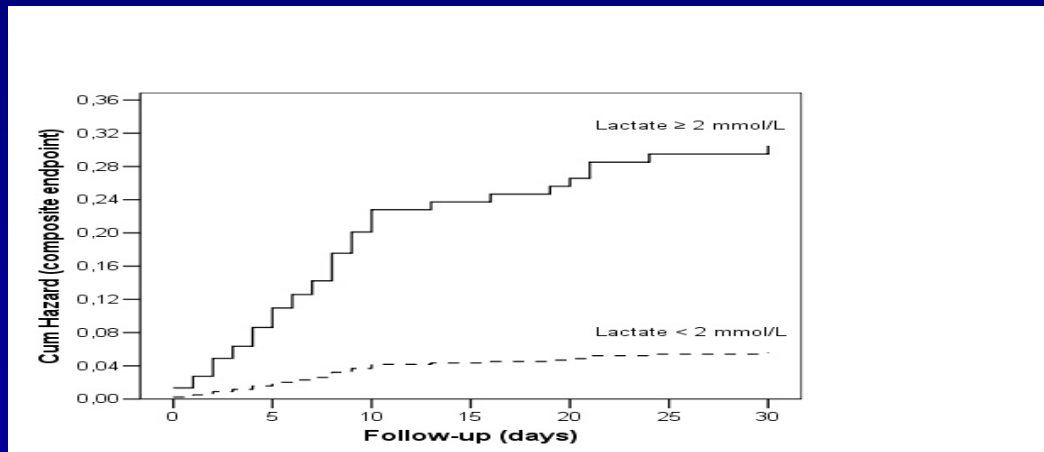
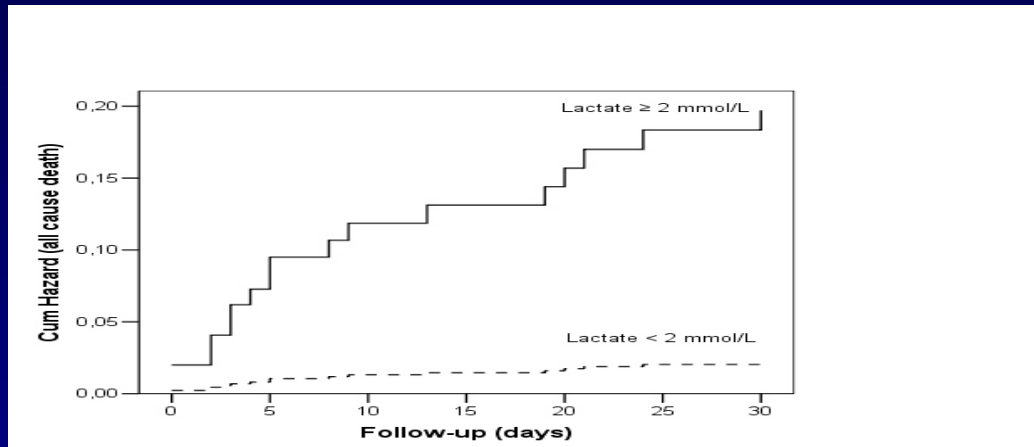
Trombi nelle sezioni dx

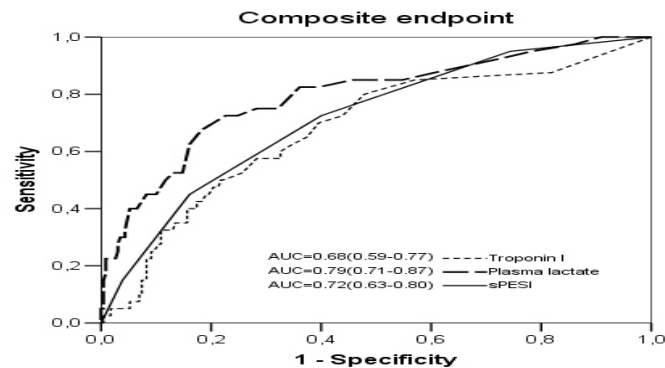
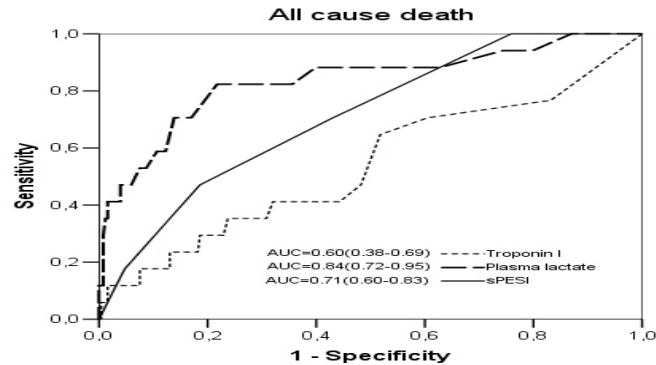
- La presenza di trombi nelle sezioni dx è associata ad aumento della mortalità
- La terapia con sola eparinica è insufficiente anche nei pz che clinicamente sembrano stabili
- La fibrinolisi e l' embolectomia chirurgica sono le terapie di scelta

Il lattato nei pazienti con EP normotesi



: Cox proportional-hazard analysis of the relationship between plasma lactate ≥ 2 mmol/L and primary endpoints in 270 patients with acute PE.





ROC curve analysis of plasma lactate, troponin I and sPESI values in 270 patients with acute PE

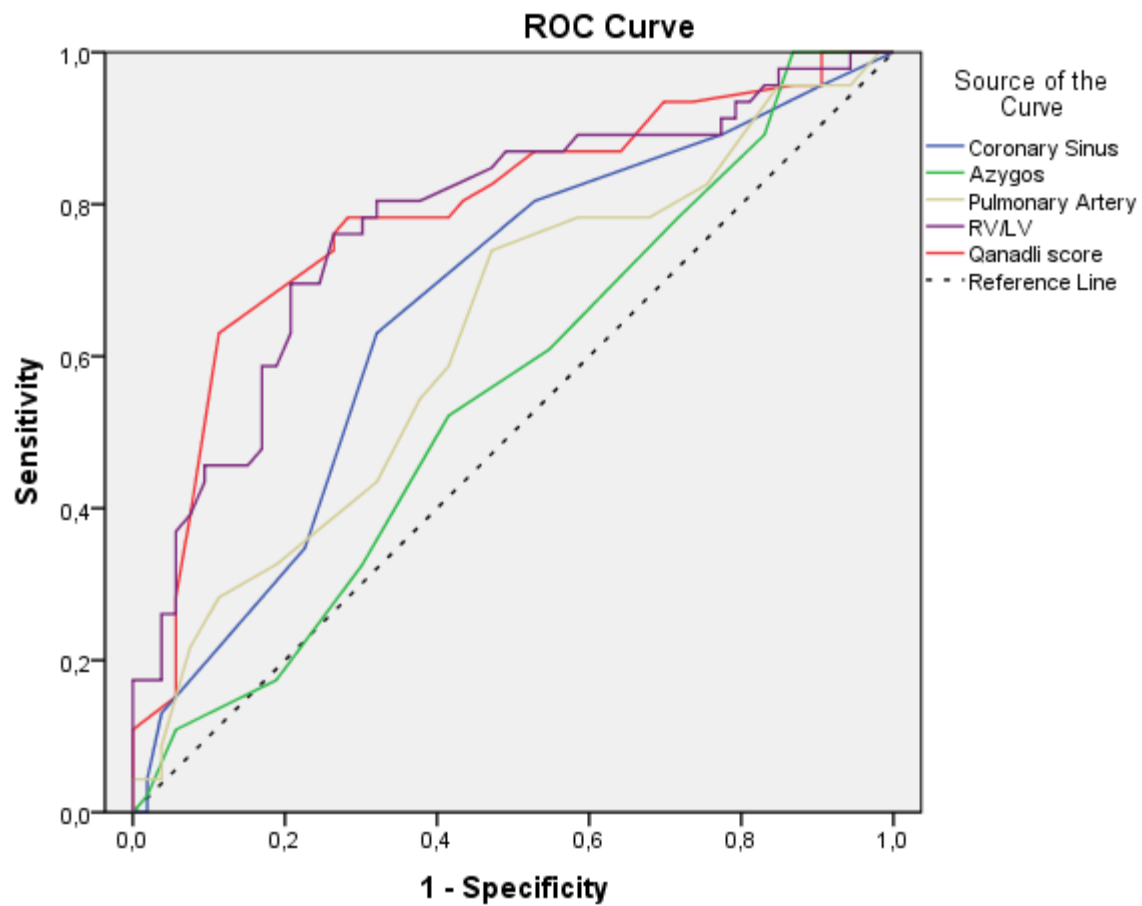
TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

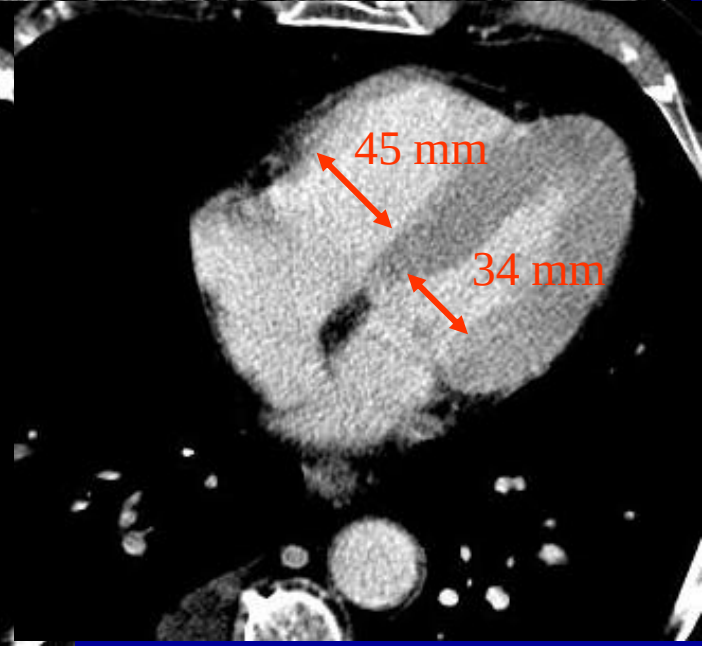
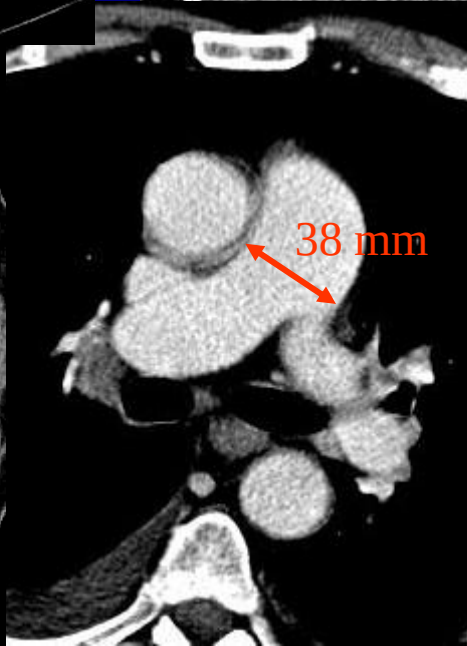
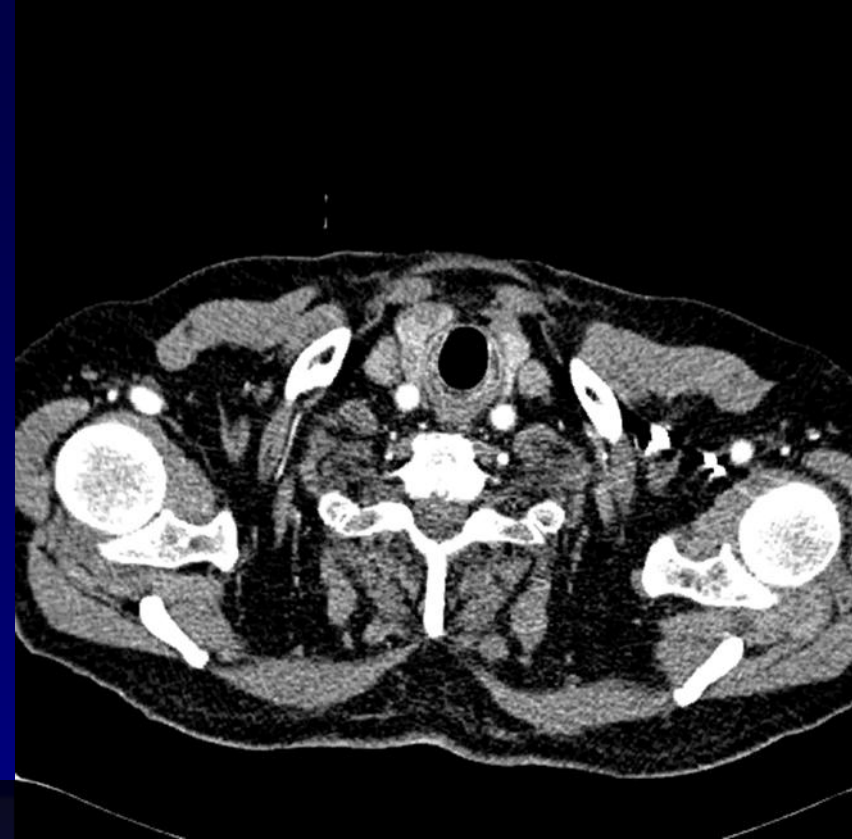
Angio-TC positiva per embolia polmonare acuta è estremamente improbabile (0,95%) in assenza di fattori di rischio

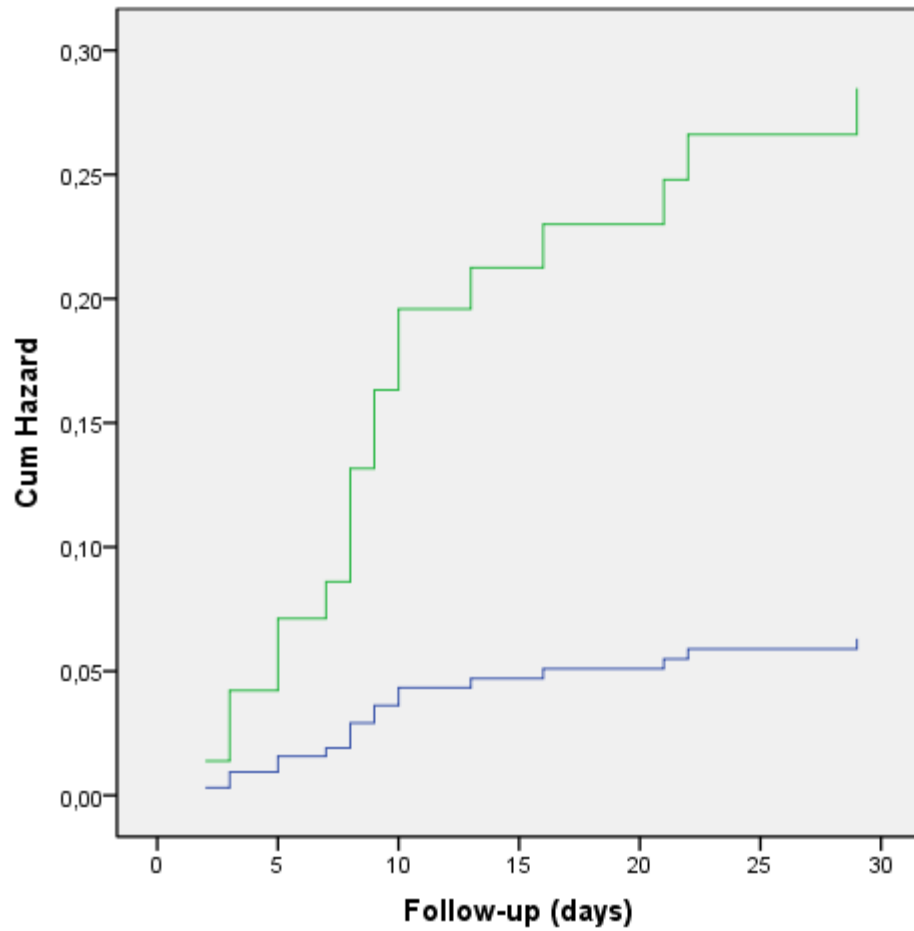
Probabilità che si può ridurre ulteriormente in presenza di un risultato negativo del D-dimero

POSSIBILITA' DI RIDURRE IL NUMERO DI ESAMI TC CON
SEMPLICE VALUTAZIONE PRE-TEST DEI FATTORI DI
RISCHIO



Diagonal segments are produced by ties.





Ecocolordoppler vene arti inferiori



- Presenza di TVP flottante minacciosa
- Necessari posizionamento di filtro cavale ed eventuale trombolisi

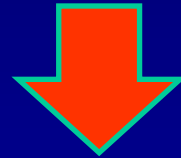
TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

Problemi dosimetrici e rapporto costo/beneficio

Sospetto di embolia polmonare in donne in età fertile

Esposizione a radiazioni ionizzanti durante angio-TC torace comporta un aumento significativo di neoplasia mammaria.



Scintigrafia polmonare di perfusione

riduce la dose di radiazioni alle mammelle

potrebbe essere la metodica di prima scelta in donne in età fertile

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

EMBOLIA POLMONARE IN GRAVIDANZA

Doppler vasi venosi arti inferiori come indagine di prima istanza

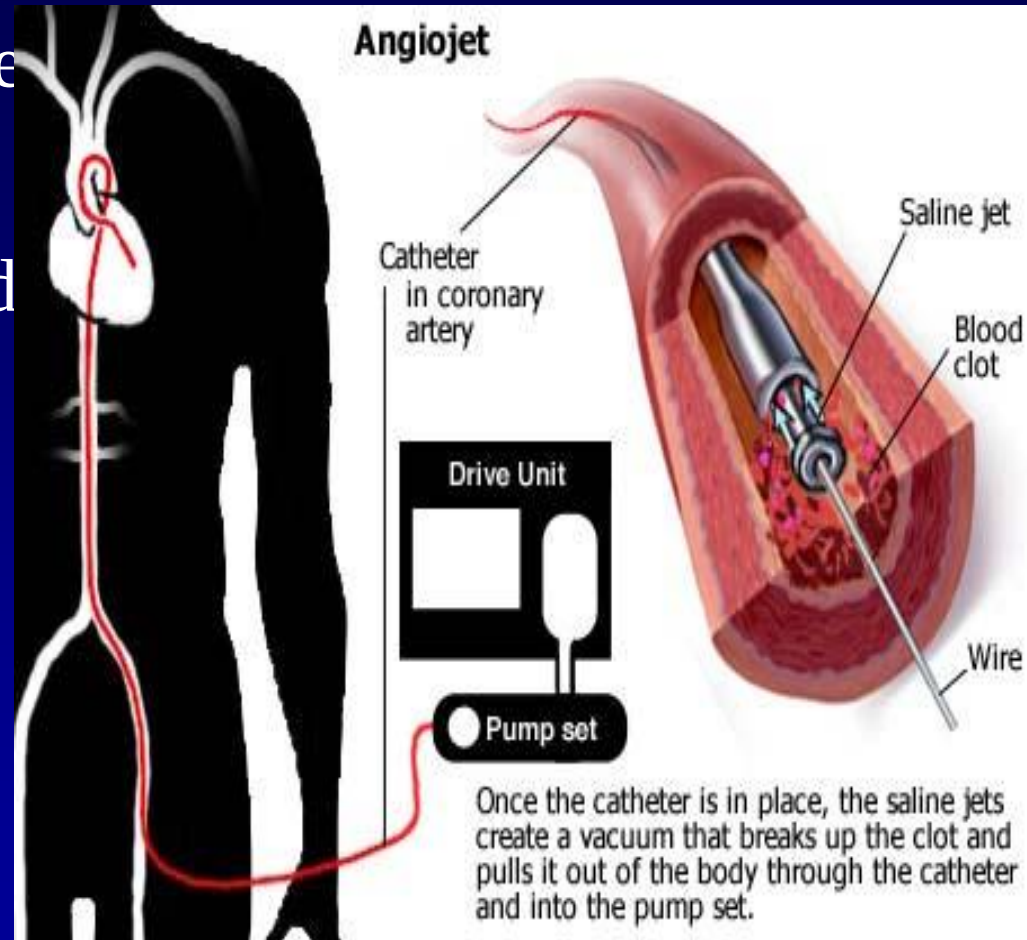
Se negativo:

Angio-TC polmonare dose al feto < rispetto a
indagine scintigrafica V/Q

Utilizzo di protocolli dedicati

Angiojet Rheolytic Thrombectomy System

- Rapida rivascularizzazione con riduzione della PAP
- Eseguita anche in pz. ad elevato rischio chirurgico
- Da considerare nel pz ad alto rischio in caso di fallimento o controindicazione della fibrinolisi



E.C.L.S nell' embolia polmonare massiva

- In uno studio di 21 pz (terapia con vasoattivi, ipossici e con acidosi) trattati con ECLS la sopravvivenza è stata del 62%
- L' ECLS può essere un'opportunità per migliorare la prognosi di una condizione altrimenti quasi sempre fatale

J Trauma 2007 62;570-576



Emergency Dept.- Careggi -
Florence

Studio TИPES

MULTICENTRICO RANDOMIZZATO, CONTROLLATO,
DOPPIO CIECO (n=180)

TNK-tPA bolo e.v.
+
Eparina UFH e.v. } VS { Eparina UFH e.v.

CRITERI DI INCLUSIONE:

- 18-80 ANNI
- EP SINTOMATICA
- PA $\geq$ 100 mmHg
- RVD +

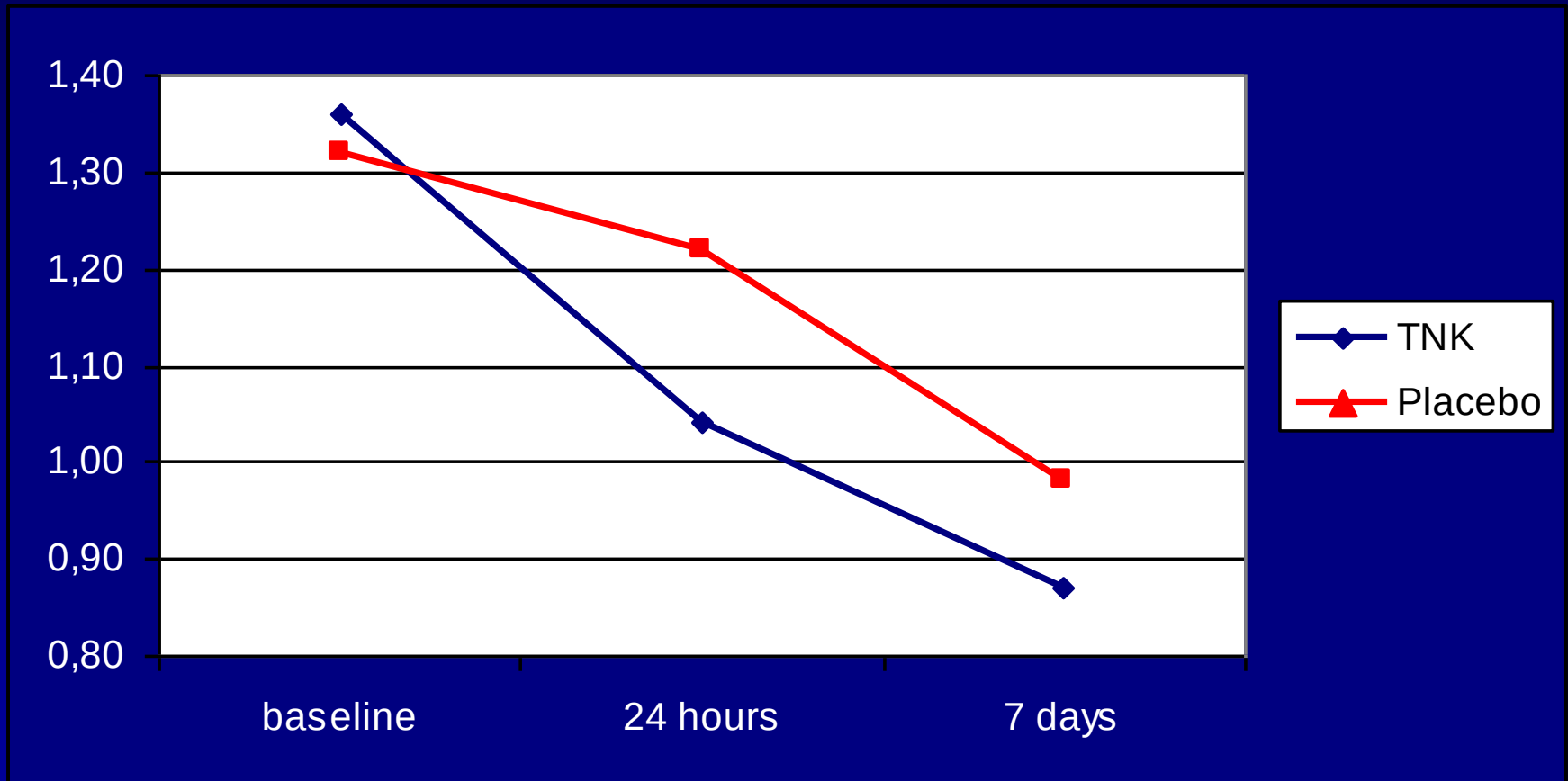


TNK in normotensive PE patients



R/L end-diastolic dimension ratio :

Time course



Agnelli G et al 2007

Conclusioni

- E' il primo studio sull' uso del TNK nell' embolia polmonare
- Dimostrazione della riduzione della RVD a 24 ore
- Necessità di verificare che questo effetto benefico sia associato ad un miglioramento prognostico

Agnelli G et al Thromb Res. 2010 Mar;125



Embolectomia chirurgica

Si tratta di una tecnica chirurgica complessa, gravata da elevato tasso di mortalità (20-50%).

CONSIDERA (in extremis)

- EP massiva non rispondente alla terapia medica massimale per >1 ora
- Arresto cardiaco
- Controindicazione o fallimento della fibrinolisi



Embolectomia chirurgica

- Può essere un' opzione anche nei pz con Pa normale , in presenza di embolia polmonare estesa e grave disfunzione ventricolare dx
- In centri di III° livello la sopravvivenza ad 1 mese aumenta fino all'89%

Aklog et al Circulation 2002;105:1416-19



Terapia trombolitica

Table 13 Approved thrombolytic regimens for pulmonary embolism

Streptokinase	250 000 IU as a loading dose over 30 min, followed by 100 000 IU/h over 12–24 h Accelerated regimen: 1.5 million IU over 2 h
Urokinase	4400 IU/kg as a loading dose over 10 min, followed by 4400 IU/kg/h over 12–24 h Accelerated regimen: 3 million IU over 2 h
rtPA	100 mg over 2 h or 0.6 mg/kg over 15 min (maximum dose 50 mg)

rtPA = recombinant tissue plasminogen activator.

Angiojet nell' embolia polmonare massiva

- Una meta-analisi ha mostrato un successo di tale metodica nell' 86,5% dei pazienti, non trattati con precedente fibrinolisi
- In centri con esperienza l' angiojet può essere considerato un trattamento di prima scelta nei pz con embolia polmonare massiva

Kuo et al J Vasc Interv Radiology 2009



Efficacia e sicurezza degli agenti trombolitici

- UK, SK e rt-PA sembrano essere ugualmente efficaci e sicuri
- L'infusione di rt-PA in 2 ore risulta più rapida nella lisi del trombo quando confrontata con i regimi di infusione di 12 o 24 ore della UK e SK

Rischio emorragico della terapia trombolitica

- Rischio emorragico superiore all'eparina (6.3% vs 1,8%)
- Rischio clinicamente rilevante di emorragie intracraniche (2-3.5%)

Gestione dell' ACR nei pazienti con Embolia polmonare

- Nei pazienti in arresto cardiaco dovuto a presunta o diagnosticata embolia polmonare è ragionevole somministrare fibrinolitici (IIA)
- Successo terapeutico di embolectomia chirurgica o embolectomia percutanea meccanica nei pazienti in ACR con o senza pretrattamento con fibrinolisi

*AHA guidelines for cardiopulmonary resuscitation;
Circulation 2010*



TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

Problemi dosimetrici e rapporto costo/beneficio

Studio retrospettivo che richiama la necessità di appropriatezza dell'indagine

2003 pz sottoposti a TC per sospetta embolia polm. acuta

NEG

1806 casi (90,16%)

520 pz (28,79%)

nessun fattore di rischio

POS

197 (9,84%)

Sensibilità 97,46% e valore predittivo negativo 99,05
collegati alla valutazione pre test dei fattori di rischio clinico

Mamlouk M, Radiology 2010

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Referto standard

Dopo acquisizione di scansioni dirette del torace è stata condotta angio-TC del circolo arterioso polmonare con somministrazione endovenosa di mdc iodato (XXXX 000, tot ml) con protocollo per la ricerca di embolia polmonare.¶

Embolia polmonare in fase acuta → SI → NO¶

Se SI quantizzare → Massiva (>40% albero arterioso polmonare) → Non massiva · Parcellare¶

Score Quanadli:¶

massimo 40: 20 a dx e 20 a sn (considera 10 segmenti per lato per quanto attiene l'estensione e per la cospicuità dell'ostruzione viene attribuito 1 se parziale, 2 se totale; se embolo nel ramo lobare vengono considerati tutti i segmenti a valle, quindi ostruzione parziale del ramo lobare inferiore corrisponde a score di 5)¶

ARTERIE POLMONARI INTERESSATE¶

Principali → → Interlobare → → Lobari → Segmentarie¶

¶

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

- Quantizzare il grado di ostruzione dell'albero arterioso polmonare

Indice di QANADLI

Considera 10 segmenti per lato per quanto attiene l'estensione e per la cospicuità dell'ostruzione viene attribuito 1 se parziale, 2 se totale

Buona correlazione con score Miller angiopneumografia

Qanadli SD et al, AJR 2001

“massiva”, “submassiva” o “non massiva”

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Referto standard

Segni di scompenso ventricolare dx¶

Rapporto $V_{dx}/V_{sn} \geq 1 \rightarrow$ Su unica scansione dove le diametrie di entrambe le sezioni ventricolari sono maggiori misurare l'asse breve delle cavità ventricolari subito sotto il piano valvolare¶

Sbandamento setto interventricolare (mal valutabile senza gating cardiaco)¶

Reflusso di mdc a livello della vena cava inferiore e delle vene sovrarepatiche¶

Diametro massimo del tronco comune dell'arteria polmonare cm (massimo considerato 2,9 cm).¶

Diametri Vena cava inferiore Vena cava superiore e vena azygos¶

Diametro seno coronarico¶

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

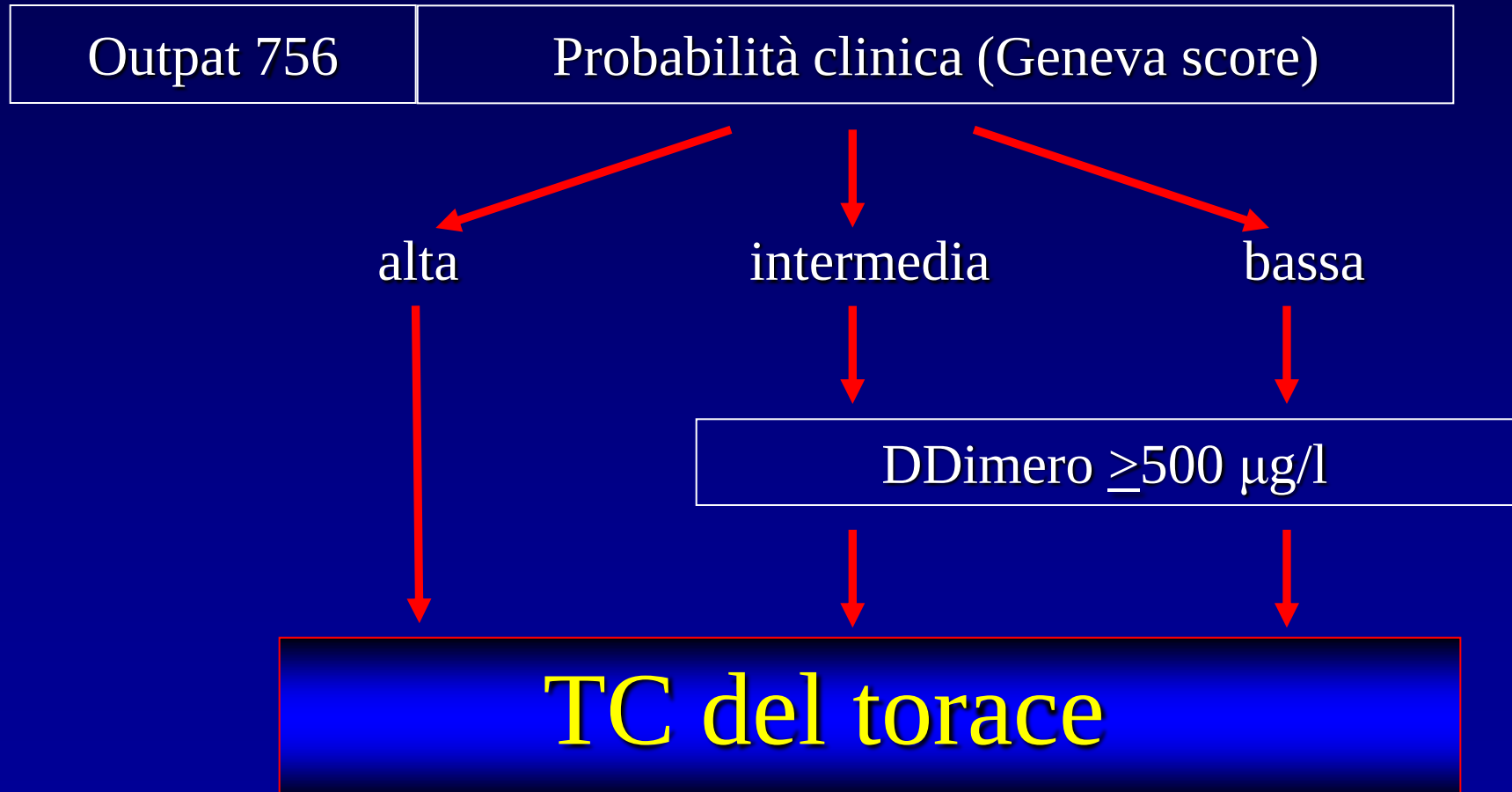
ORIGINAL ARTICLE

Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism

Arnaud Perrier, M.D., Pierre-Marie Roy, M.D., Olivier Sanchez, M.D.,
Grégoire Le Gal, M.D., Guy Meyer, M.D., Anne-Laurence Gourdier, M.D.,
Alain Furber, M.D., Marie-Pierre Revel, M.D., Nigel Howarth, M.D.,
Alain Davido, M.D., and Henri Bounameaux, M.D.

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace



TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

TC del torace neg. - D-Dimero < 500 µg/l

Rischio di episodi
tromboembolici al
follow-up (3 mesi)



1,5 %

US detezione trombosi
venosa



0,9 %

TROMBOEMBOLIA POLMONARE

Ruolo della TC del torace

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism

Arnaud Perrier, M.D., Pierre-Marie Roy, M.D., Olivier Sanchez, M.D.,
Grégoire Le Gal, M.D., Guy Meyer, M.D., Anne-Laurence Gourdier, M.D.,
Alain Furber, M.D., Marie-Pierre Revel, M.D., Nigel Howarth, M.D.,
Alain Davido, M.D., and Henri Bounameaux, M.D.

CONCLUSIONS

Our data indicate the potential clinical use of a diagnostic strategy for ruling out pulmonary embolism on the basis of D-dimer testing and multidetector-row CT without lower-limb ultrasonography. A larger outcome study is needed before this approach can be adopted.

The Wells score:

clinically suspected DVT - 3.0 points

alternative diagnosis is less likely than PE - 3.0 points

tachycardia - 1.5 points

immobilization/surgery in previous four weeks - 1.5 points

history of DVT or PE - 1.5 points

hemoptysis - 1.0 points

malignancy (treatment for within 6 months, palliative) - 1.0 points

Traditional interpretation

Score >6.0 - High (probability 59% based on pooled data)

Score 2.0 to 6.0 - Moderate (probability 29% based on pooled data)

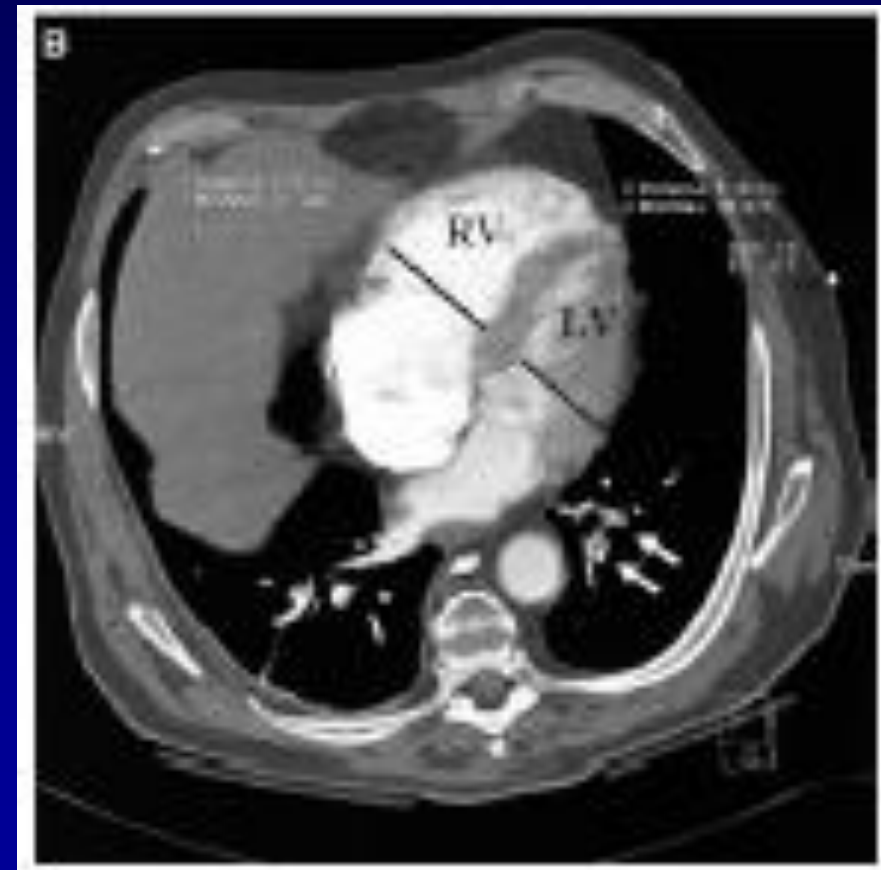
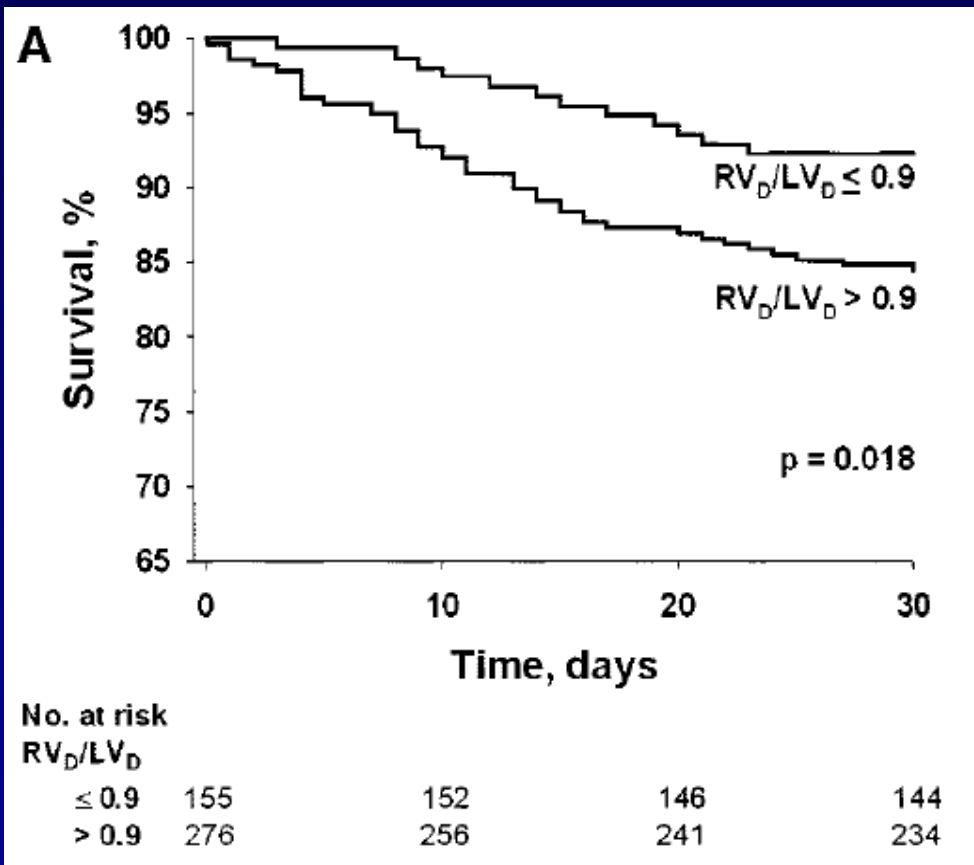
Score <2.0 - Low (probability 15% based on pooled data)

Alternate interpretation

Score > 4 - PE likely. Consider diagnostic imaging.

Score 4 or less - PE unlikely. Consider **D-dimer** to rule out PE.

Right ventricular enlargement on CT scan



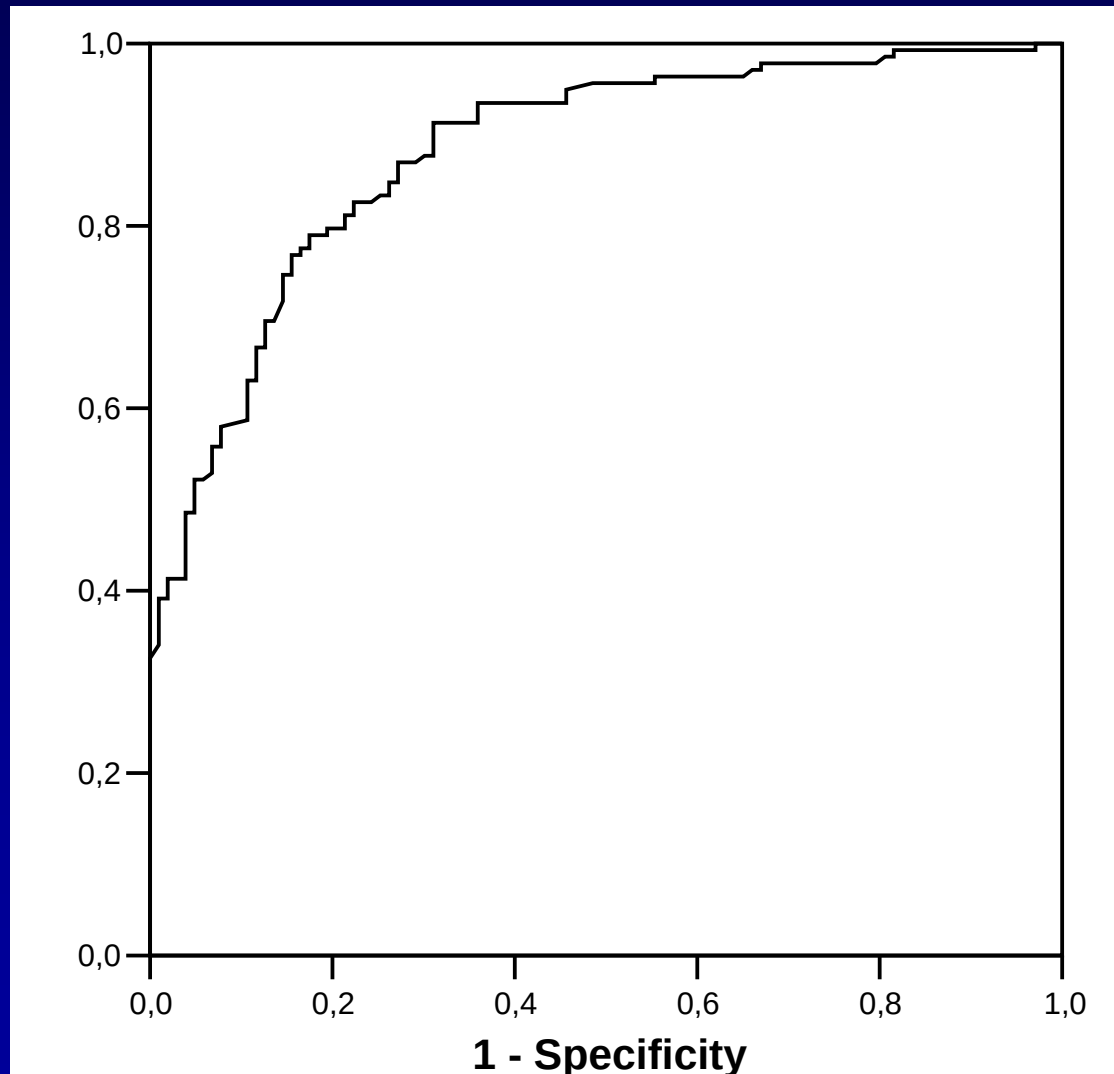
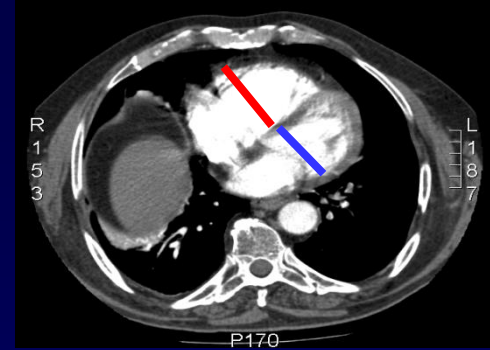
Schoepf UJ et al Circulation 2004



Emergency Dept.- Careggi -
Florence

Accuracy: RVD at CT vs Echo

AUC 0.88 (95% CI 0.84-0.92)



Becattini C et al 2008

ANGIOPNEUMOGRAMMA



...Pulmonary angiography is the gold standard for the diagnosis of pulmonary embolism, but it has limitations...

...Angiography is reserved for the small subgroup of patients in whom the diagnosis of embolism cannot be established by less invasive means.

Fedullo et al, NEJM 2003



Emergency Dept Careggi - Florence

Thrombolysis in PE with Echo-RVD without shock (256 pts)

In-hospital events	Heparin plus alteplase (118)	Heparin (138)	p
<u>Death</u>	3.4%	2.2%	0.71
<u>Escalation of treatment</u>	10.2%	24.6%	0.004
<u>Secondary thrombolysis</u>	7.6%	23.2%	
<u>PE recurrences</u>	3.4%	2.9%	0.89
<u>Major bleeding</u>	0.8%	3.6%	0.29
<u>Hemorrhagic stroke</u>	0	0	

(Konstantinides S et al.
NEJM 2002)



Emergency Dept.- Careggi -

Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial.

- Randomized, single blinded, non inferiority trial
- 1417 pz with suspected pulmonary embolism
- main outcome: PE or TVP in patient with normal imaging test
- CTPA is not inferior to V(dot)Q to ruling out EP
- More pz were diagnosed with PE using CTPA

JAMA 2007

Paziente
nome
e
a il
so
za
ezza
o

Richiesto da:

Indirizzo:

Terapia

Operatore:

Calce:

04:28:51 17/ Ott/2003

EC 112

Caso Clinico n° 1, ECG ingresso

PR



EP a basso rischio

Le linee guida della European Society of Cardiology raccomandano una gestione domiciliare dei pazienti a basso rischio...

- *Quali sono i pazienti a basso rischio ?*
- *Quanti sono ?*
- *Caveat ?*

ESC EHJ 2008



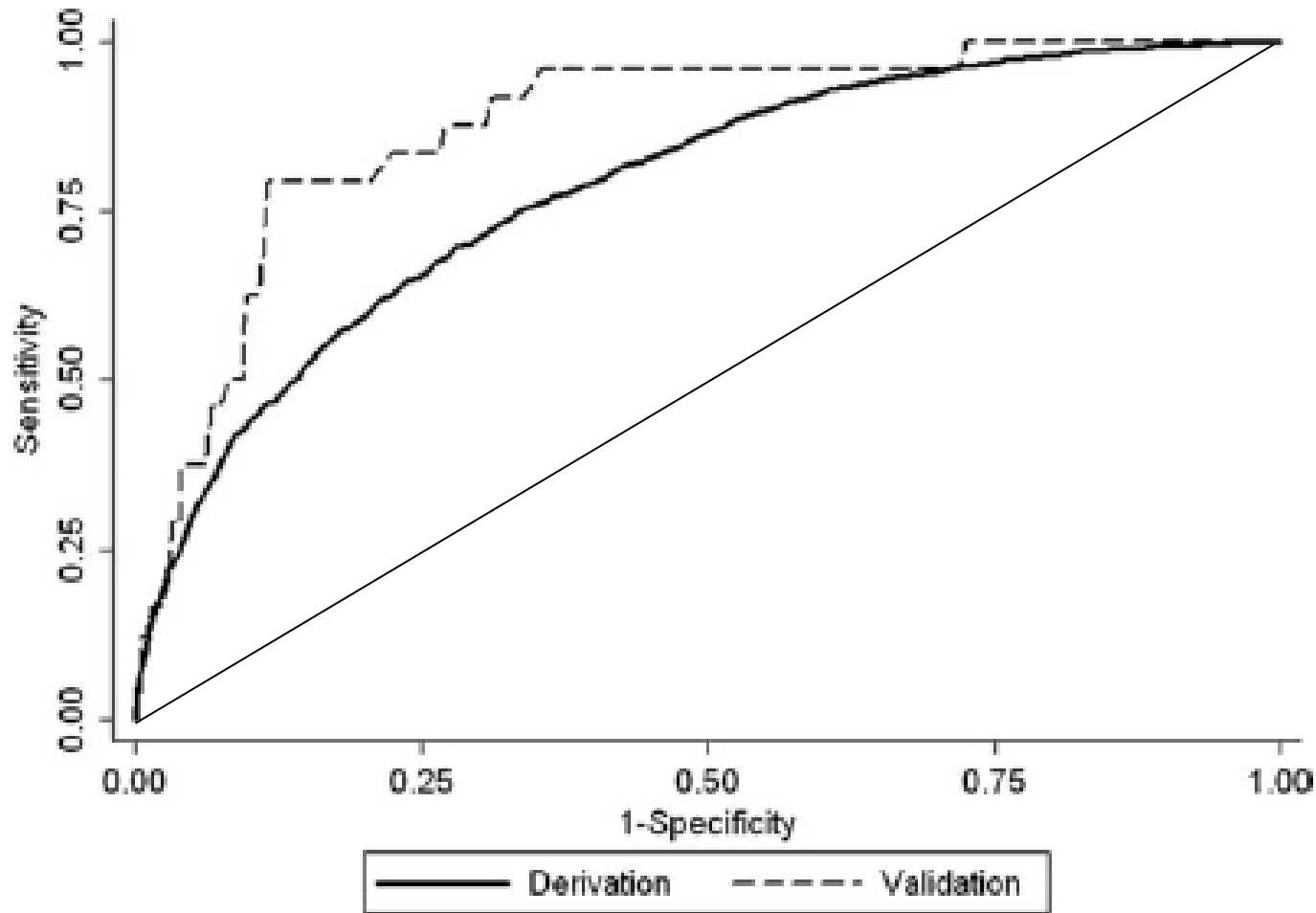
EP a basso rischio

EP acuta senza i markers clinici di
prognosi avversa che definiscono
l'EP massiva o submassiva

AHA 2011



Performance prognostica del PESI



Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism

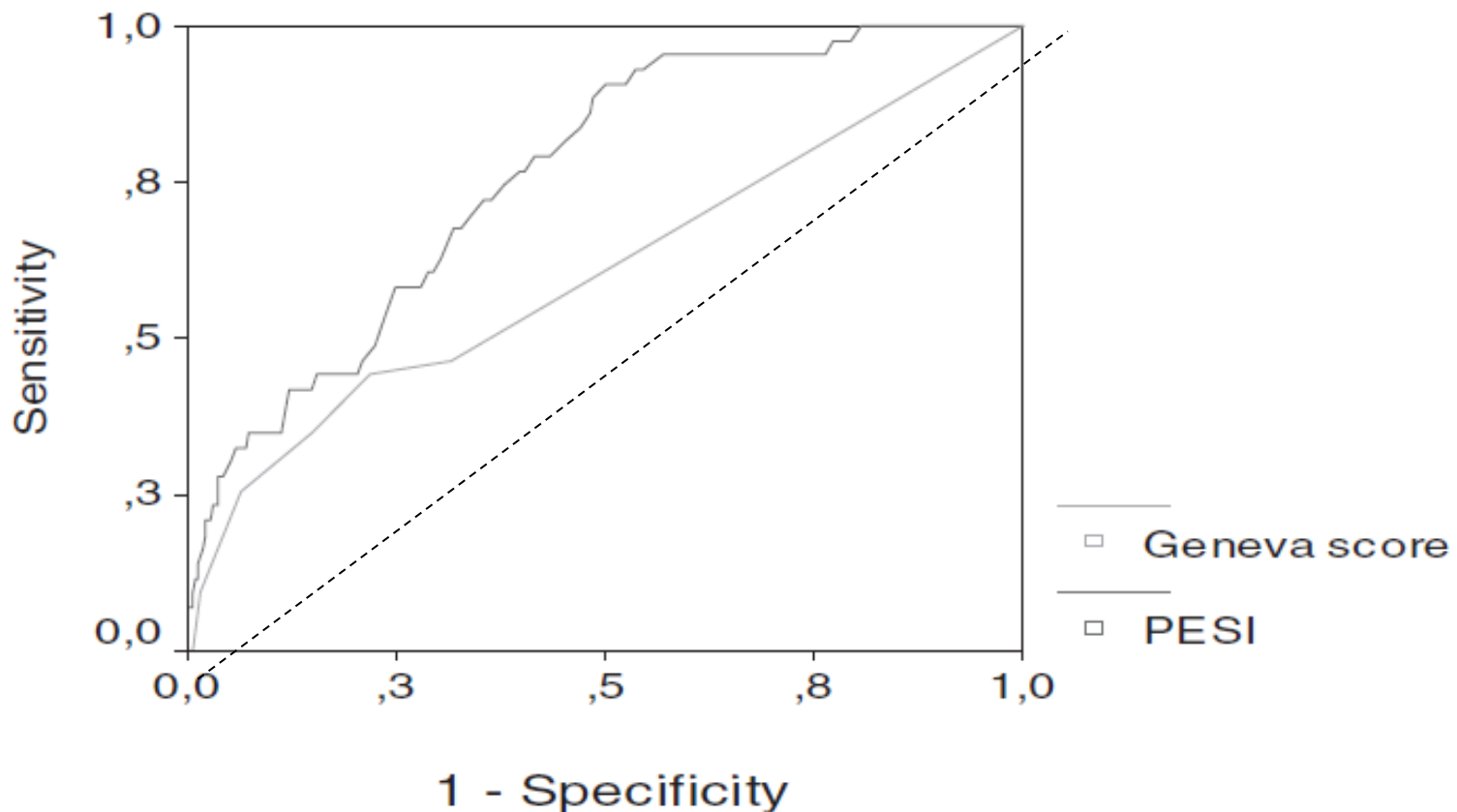
Drahomir Aujesky^{1*}, Pierre-Marie Roy², Cédric Petit Le Manach², Franck Verschuren³, Guy Meyer⁴, David Scott Obrosky^{5,6}, Roslyn A. Stone^{6,7}, Jacques Cornuz¹, and Michael J. Fine^{5,6}

¹Division of General Internal Medicine, The University Outpatient Clinic and The Clinical Epidemiology Center, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ²Department of Emergency Medicine, University of Angers, Angers, France; ³Department of Emergency Medicine, Cliniques Universitaires Saint Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium;

⁴Department of Respiratory Care, Hôpital Européen Georges Pompidou, Université Paris V, Paris, France; ⁵Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ⁶VA Center for Health Equity Research and Promotion and VA Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, USA; and ⁷Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

Received 22 July 2005; revised 9 September 2005; accepted 22 September 2005; online publish-ahead-of-print 5 October 2005

Sistemi prognostici a confronto



Endpoint: mortalità a 30 gg

Jimenez et al Chest 2007

Trials clinici di pazienti con EP trattati a domicilio o dopo breve osservazione

Prospective studies of outpatient treatment for pulmonary embolism.

Study	No of patients	Exclusion criteria for outpatient care	Intervention	Outcomes at 3–13 months
Kovacs 2000 [43]	81	Active bleeding or high bleeding risk, low compliance, renal failure, haemodynamic instability, requirement of oxygen, severe pain requiring parenteral narcotics, or hospitalisation necessary for other reasons	Dalteparin 200 IU/kg sc once daily	VTE recurrence: 6.2% Major bleeding: 1.2% Overall mortality: 4.9%
Beer 2003 [44]	43	Geneva Prognostic Score >2, contraindication to anticoagulants, drug addiction, non-compliance, psychiatric conditions, body weight >110/kg, renal failure, thrombocytopenia, concomitant thrombolysis, prior treatment with oral anticoagulants, or patients presenting on weekends	Nadroparin 171 IU/kg sc once daily	VTE recurrence: 2.3% Major bleeding: 0% Overall mortality: 0%
Wells 2005 [45]	90	Active bleeding or high bleeding risk, no fixed address, history of heparin-induced thrombocytopenia, renal failure, arterial hypotension, hypoxaemia, severe pain requiring intravenous analgesia, or hospitalisation necessary for other reasons	Dalteparin 200 IU/kg or Tinzaparin 175 U/kg sc once daily	VTE recurrence: 2.2% Major bleeding: 0% Overall mortality: 3.3%
Siragusa 2005* [46]	32	Poor clinical condition, other illness requiring hospitalisation, poor compliance, active bleeding or high bleeding risk, renal failure, acute anaemia, or pain requiring parenteral narcotics	Unspecified low-molecular-weight heparin sc once or twice daily.	VTE recurrence: 5.6% Major bleeding: 2.8% Overall mortality: 30.6%
Olsson 2006 [16]	100	Extensive PE based on lung scintigraphy or other reasons necessitating hospitalisation (e.g., intensive pain, status post surgery, active bleeding)	Tinzaparin 175 U/kg sc once daily in a patient hotel close to the hospital	VTE recurrence: 0% Major bleeding: 0% Overall mortality: 0%
Davies 2007 [47]	156	Admission necessary for other medical reason, additional monitoring required, history of prior PE, concomitant major DVT, bleeding disorders or active bleeding, poor compliance, or patient preference	Tinzaparin 175 U/kg sc once daily	VTE recurrence: 0% Major bleeding: 0% Overall mortality: 0%

983 pz con EP

16.3% pz classificati a basso rischio (nessuno dei 10 fattori di rischio a fianco elencati)

*Mortalità a 30 gg 1.9%
(0.6% per possibile EP, nessuna per sanguinamento)*

- Età > 70 aa
- Neoplasie
- Scompenso cardiaco
- Malattia cronica polmonare
- IRC
- Malattie cerebrovascolari
- FC >110
- PAS < 100 mmHg
- Sat O₂ <90%
- Stato mentale alterato

Conclusioni:

pz a basso rischio sono potenziali candidati al trattamento domiciliare



Storia della terapia domiciliare nel tromboembolismo venoso

- EBPM solo TVP: Levine M, N Engl J med 1996 (outpatients 48%)
- Kovacs 2000: 108 pz con EP, 81 esterni, 27 early discharge (1-3 gg)
- Wells 2005, 400 pz TVP, 90 con PE
 - il trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) è altrettanto efficace di quello con eparina ev
 - Anche i pazienti con embolia polmonare possono essere trattati a domicilio con EBPM

Nessun trial randomizzato del trattamento domiciliare vs ospedale per EP

Lisa K Moores, *Chest* 2007



Vantaggi?

- 3600 € di differenza tra trattamento ospedaliero e extraospedaliero per singolo paziente
- Incidenza embolia polmonare 0.5/1000/anno
- Nuovi casi embolia polmonare 30.000/anno

40% possono essere trattati a domicilio?

$12.000 * 3600 = 43$ milioni di € /anno

Careggi (40 casi l'anno) = 144.000 € /anno



EP a basso rischio?

Le linee guida della European Society of Cardiology raccomandano una gestione domiciliare dei pazienti a basso rischio...

- *Quali sono i pazienti a basso rischio ?*
- *Quanti sono ?*
- *Caveat ?*

ESC EHJ 2008



Prevalenza dei pazienti a basso rischio

		Derivazione		Validazione	
		% pz	mortalità	% pz	mortalità
PESI					
I-II (basso)		40.9	2.2	36	1.2
III-IV (intermedio)		38.1	8.5	50.4	8.5
V (alto)		21	24.5	13.5	19.7
GENEVA					
Basso	67.1	2.2	83.8	5.6	
Alto		32.9	26.1	16.2	15.5

Jimenez et al Chest 2007

Terapia a domicilio

Table 1. Study Characteristics*

Study	LMWH Regimen			Minimum Duration of Treatment With UFH or LMWH, d	Duration of Follow-up, mo
	Product	Dosage	Frequency		
Bratt et al, ²⁴ 1990	Dalteparin	120 IU/kg	Every 12 h	5†	2-3‡
Prandoni et al, ²⁵ 1990	Nadroparin	<55 kg, 12 500 IU 55-80 kg, 15 000 IU >80 kg, 17 500 IU	Every 12 h	10	20
Collaborative European Multicentre Study, ²⁶ 1991	Nadroparin	<55 kg, 12 500 IU 55-80 kg, 15 000 IU >80 kg, 17 500 IU	Every 12 h	10	3
Hull et al, ²⁷ 1992	Tinzaparin	175 IU/kg	Every 24 h	6†	3
Pradoni et al, ²⁸ 1992	Nadroparin	<55 kg, 12 500 IU 55-80 kg, 15 000 IU >80 kg, 17 500 IU	Every 12 h	10†	6
Simonneau et al, ²⁹ 1993	Enoxaparin	100 IU/kg	Every 12 h	10	3
Lindmarker et al, ³⁰ 1994	Dalteparin	200 IU/kg	Once daily	5†	6.5§
Levine et al, ⁷ 1996	Enoxaparin	100 IU/kg	Twice daily	5†	3
Koopman et al, ⁶ 1996	Nadroparin	<50 kg, 8200 IU 50-70 kg, 12 300 IU >70 kg, 18 400 IU	Twice daily	5†	6
Fiessinger et al, ³¹ 1996	Dalteparin	200 IU/kg	Once daily	5†	6
Luomanmaki et al, ³² 1996	Dalteparin	200 IU/kg	Once daily	5†	6
The Columbus Investigators, ³³ 1997	Reviparin	35-45 kg, 3500 IU 45-60 kg, 4200 IU >60 kg, 6300 IU	Twice daily	5†	3
Simonneau et al, ³⁴ 1997	Tinzaparin	175 IU/kg	Once daily	5†	3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 30, 2003

VOL. 349 NO. 18

Subcutaneous Fondaparinux versus Intravenous Unfractionated Heparin in the Initial Treatment of Pulmonary Embolism

The Matisse Investigators*

	<50 Kg	50-100Kg	>100 Kg
Fondaparinux	5 mg	7.5 mg	10 mg

E' controindicato se
creatinina clearance < 30 ml/min
Ipertensione non controllata

Warfarin

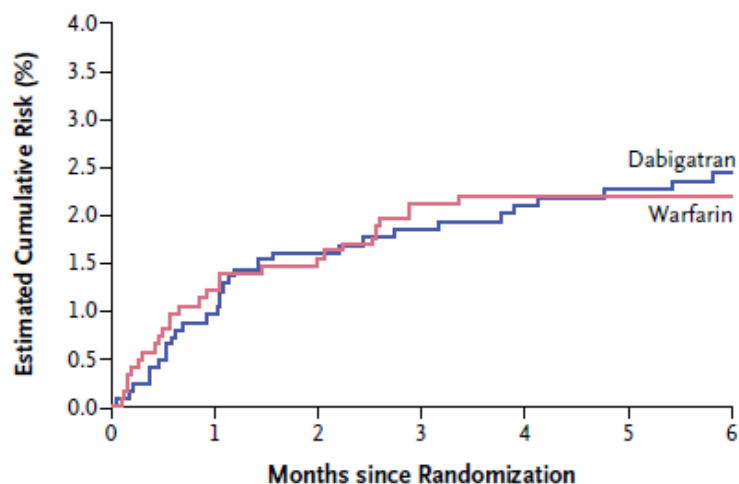
INR	Warfarin mg	INR	Warfarin mg
–	–	2.7	18
1.0	71	2.8	17
1.1	57	2.9	16.5
1.2	48	3.0	16
1.3	43	3.1	15
1.4	39	3.2	14
1.5	35	3.3	13.5
1.6	33	3.4	13
1.7	31	3.5	12
1.8	29	3.6	11.5
1.9	27	3.7	11
2.0	26	3.8	10.5
2.1	24	3.9	10
2.2	23	4.0	9
2.3	22	4.1	8.5
2.4	21	4.2	8
2.5	20	4.3	7.5
2.6	19	4.4	7

Dose di mantenimento
settimanale prevista
sulla base dell'INR al
quinto giorno dopo 4
giorni consecutivi di
trattamento
con warfarin 5 mg/die

Pengo V et al, *Am J Cardiol* 2001

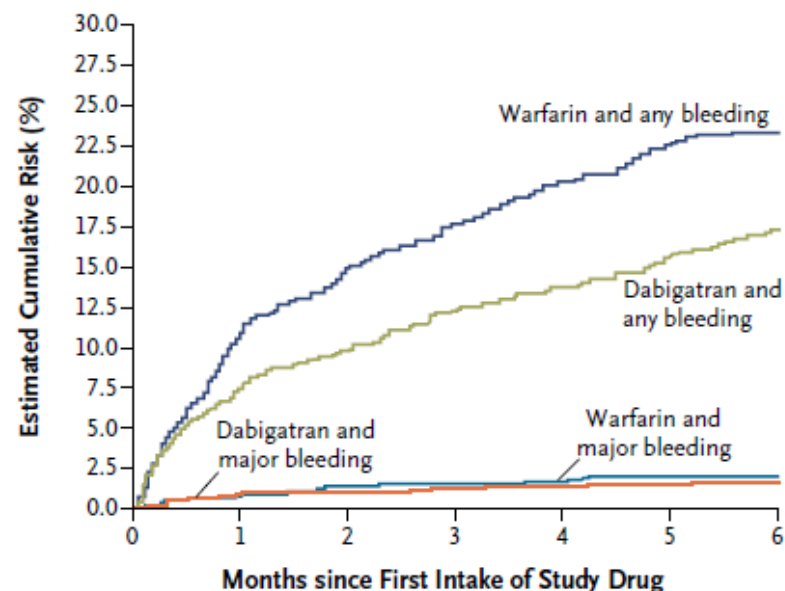
Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

Sam Schulman, M.D., Clive Kearon, M.D., Ajay K. Kakkar, M.D.,
Patrick Mismetti, M.D., Sebastian Schellong, M.D., Henry Eriksson, M.D.,
David Baanstra, M.Sc., Janet Schnee, M.D., and Samuel Z. Goldhaber, M.D.,
for the RE-COVER Study Group*



No. at Risk

Dabigatran	1274	1238	1221	1203	1192	1181	1024
Warfarin	1265	1215	1204	1194	1187	1174	998



New Engl J Med, Dec 2009

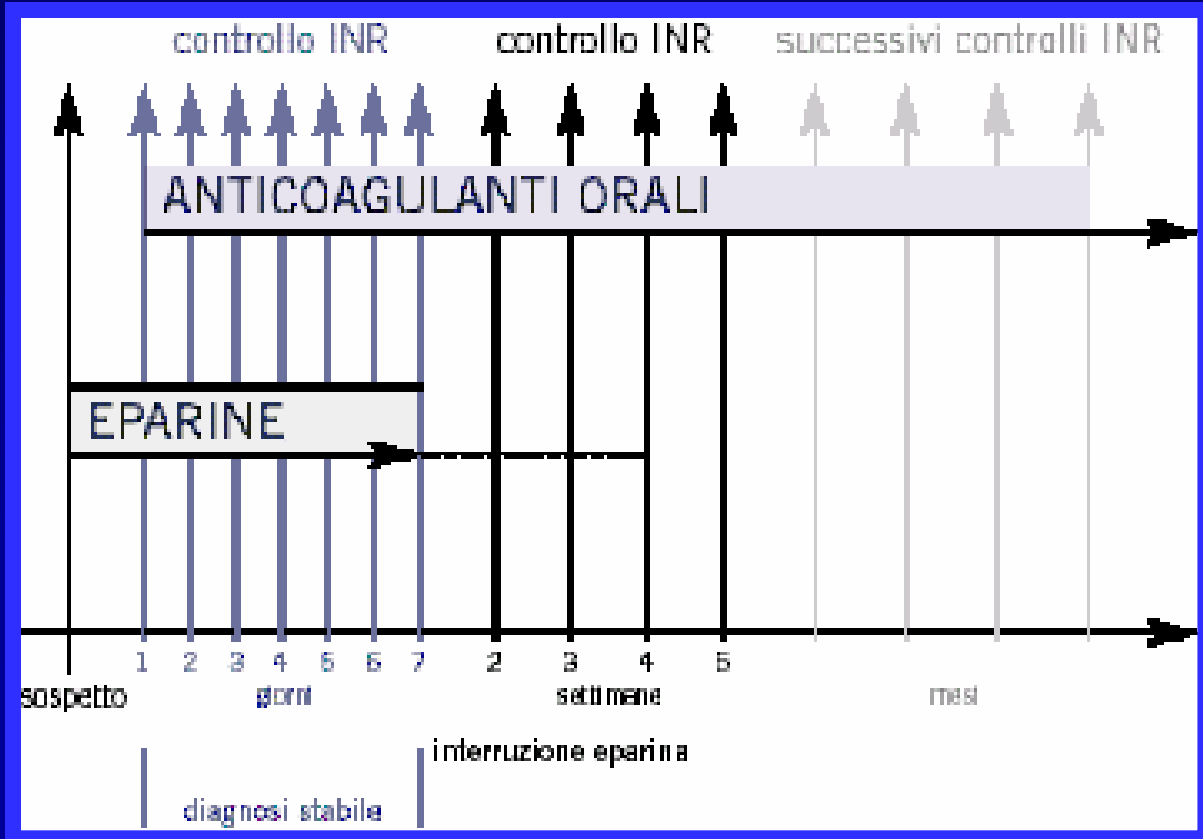
- ENF
- EBPM
- Fondaparinux

+ warfarin

per almeno 5 giorni

INR > 2 per 24-48 ore

raccomandazione
di **grado 1 A**





EBPM

disponibili

in Italia

MOLECOLA E CONFEZIONI	DOSAGGIO PER PROFILASSI TVP	DOSAGGIO PER TERAPIA TVP
Dalteparina sodica 5000 P.M. 2.500 U conf. da 6 fiale 0,2 ml 5.000 U conf. da 6 fiale 0,2 ml	Rischio moderato 2.500 U/die Rischio elevato 5.000 U/die	200 U/Kg una volta al dì oppure 100 U/Kg due volte al dì non superare le 18.000 U/die
Enoxaparina sodica 3200 P.M. 2.000 U conf. da 6 fiale 0,2 ml 4.000 U conf. da 6 fiale 0,4 ml 6.000 U conf. da 2 fiale 0,6 ml 8.000 U conf. da 2 fiale 0,8 ml 10.000 U conf. da 2 fiale 1,0 ml	Rischio moderato 2.000 U/die Rischio elevato 4.000 U/die	100 U/Kg due volte al dì
Nadroparina calcica 3600 P.M. 2.850 U conf. da 6 fiale 0,3 ml 3.800 U conf. da 6 fiale 0,4 ml 5.700 U conf. da 10 fiale 0,6 ml 7.600 U conf. da 10 fiale 0,8 ml 9.500 U conf. da 10 fiale 1,0 ml	Rischio moderato 2.850 U/die Rischio elevato 3.800-5.700 U/die (2.850 U/die se peso <50 kg)	95 U/Kg due volte al dì
Nadroparina calcica 19.000 UI/ml (monosomministrazione) 11.400 U conf. da 2 siring. 0,6 ml preriempite 15.200 U conf. da 2 siring. 0,8 ml preriempite 19.000 U conf. da 2 siring. 1,0 ml preriempite	Indicata solo in terapia	190 U/Kg una volta al dì *
Parnaparina sodica 3700 P.M. 3.200 U conf. da 6 fiale 0,3 ml 4.250 U conf. da 6 fiale 0,4 ml 6.400 U conf. da 6 fiale 0,6 ml	Rischio moderato 3.200 U/die Rischio elevato 4.250 U/die	6.400 U/kg due volte al dì
Reviparina sodica 3600 P.M. 1.750 U conf. da 2 fiale " " 5 fiale " " 10 fiale 4.200 U conf. da 5 fiale " " 10 fiale	Rischio moderato 1.750 U/die Rischio elevato 4.200 U/die	90 U/kg due volte al dì

* Nadroparina calcica in monosomministrazione presente sul mercato dal 4 marzo 2002

Trattamento a domicilio

Caveat

- Individuare quali sono i pazienti a basso rischio di eventi legati all'EP ma anche alla terapia anticoagulante.
- Scarsi i dati ottenuti da studi eseguiti su pazienti trattati a domicilio
- Manca comparazione tra trattamento in ospedale e trattamento a domicilio
- Organizzazione (nursing)

Safety Study of Outpatient Treatment for Pulmonary Embolism (OTPE)

- **Questo studio è attualmente in corso**
- **Verified by University of Lausanne Hospitals, October 2009**
- **First Received: January 22, 2007 Last Updated: October 27, 2009 History of Changes**
- **Sponsor:**University of Lausanne Hospitals
Collaborators:Swiss National Science Foundation
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)
Information provided by: University of Lausanne Hospitals **ClinicalTrials.gov**
Identifier:NCT00425542

Safety Study of Outpatient Treatment for Pulmonary Embolism (OTPE)

Exclusion Criteria:

- Pazienti ad alto rischio (Pulmonary Embolism Severity Index score >85)
- Ipossiemia (SatO₂ $<90\%$ al pulsossimetro o paO₂ in aria <60 mmHg all'EGA)
- PAS <100 mm Hg
- Dolore toracico che necessita di terapia parenterale con oppioidi.
- Sanguinamento attivo o alto rischio di sanguinamento maggiore (stroke nei precedenti 10 gg, sanguinamento gastroenterico nei precedenti 14 gg o piastrine $<75,000$ per mm³)
- Insufficienza renale (clearance creatinina <30 ml/minute secondo la formula Cockcroft-Gault)
- Peso corporeo >150 kg
- Storia di History of HIT o allergia all'eparina
- Terapia anticoagulante orale in range (INR ≥ 2) al momento della diagnosi di embolia polmonare
- Potenziali ostacoli all'aderenza al trattamento o al follow-up (alcolismo, uso di droghe, psicosi, demenza, alcoholism, illicit current or recent drug use, psychosis, dementia, homelessness, difficoltà di comunicazione telefonica lack of telephone access, tempo di trasporto al DEA >45 minuti)
- Gravidanza Known pregnancy
- Carcerati Imprisonment
- Diagnosi di embolia polmonare >23 hours ago
- Rifiuto o incapacità ad esprimere il consenso informato Refusal or inability to provide informed consent
- Precedente arruolamento nello studio

works in Europe and has now had more relevant cross validation to modern practice than the **Geneva score** and has been shown to be equivalent to the Wells score[3].

Age older than 65 years (1 point)

Previous deep venous thrombosis or pulmonary embolism (3 points)

Surgery or fracture within 1 month (2 points)

Active malignant condition (2 points)

Unilateral lower limb pain (3 points)

Hemoptysis (2 points)

Heart rate

75 to 94 beats/min (3 points) or

95 beats/min or more (5 points)

Pain on lower-limb deep venous palpation and unilateral edema (4 points)

=>

Low-probability (0 to 3 points)

Intermediate-probability (4 to 10 points)

High-probability (11 to 15 points)

Matisse PE study

- Matisse 14% dei pazienti trattati con fondaparinux sono stati trattati a casa
- Wells trial 2005 (400 TVP, 90 EP)