

REGIONE CALABRIA

Proposta di D.C.A. n. 129 del 11 SET. 2019
Registro proposte del Dipartimento tutela della salute

DECRETO DEL COMMISSARIO AD ACTA

(per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191, nominato con Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 07.12.2018 e del 19.07.2019)

DCA n. 129 del 11 SET. 2019

OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) "In Pronto Soccorso per sospetta Tromboembolia Polmonare".

**Il Dirigente Generale
Dott. Antonio Belcastro**

**Publicato sul Bollettino Ufficiale
della Regione Calabria n. _____ del _____**



Presidenza del Consiglio dei Ministri

REGIONE CALABRIA

DCA n. 122 del 11 SET. 2019

OGGETTO: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) “In Pronto Soccorso per sospetta Tromboembolia Polmonare”.

IL COMMISSARIO AD ACTA

VISTO l'articolo 120 della Costituzione;

VISTO l'articolo 8 comma 1, della legge 5 Giugno 2003, n.131;

VISTO l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, firmato tra il Ministro della salute, il Ministro dell'Economia e delle Finanze e il Presidente p.t. della Regione in data 17 dicembre 2009, poi recepito con DGR n. 97 del 12 febbraio 2010;

VISTO l'articolo 4, commi 1 e 2, del D.L. 1° ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la legge 23 dicembre 2009, n. 191 e. in particolare, l'articolo 2, commi 80, 88 e 88 bis;

RICHIAMATA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 7 Dicembre 2018, con la quale è stato nominato Commissario ad acta per la realizzazione del Piano di rientro dai disavanzi del Servizio sanitario della regione Calabria il Gen. Dott. Saverio Coticelli;

RICHIAMATA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 19 Luglio 2019 con la quale, su proposta del Ministro dell'economia e delle finanze, di concerto con il Ministro della salute, sentito il Ministro per gli affari regionali, è stato stabilito:

a) di confermare il Gen. Dott. Saverio Coticelli quale Commissario *ad acta* per l'attuazione del vigente Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii;

b) di rinnovare e di rideterminare al Commissario *ad acta* per l'attuazione del Piano di rientro l'incarico prioritario di proseguire nell'attuazione dei Programmi operativi 2016-2018 nonché di tutti gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, ivi compresa l'adozione e l'attuazione dei Programmi operativi 2019-2021, laddove richiesti dai predetti Tavoli tecnici, nell'ambito della cornice normativa vigente, con particolare riferimento alle seguenti azioni ed interventi prioritari:

1) Adozione di ogni necessaria iniziativa al fine di ricondurre il livello di erogazione dei livelli essenziali di assistenza agli standard di riferimento, in particolare con riguardo all'adesione agli screening oncologici, all'assistenza territoriale ed alla qualità e sicurezza dell'assistenza ospedaliera;

2) completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete ospedaliera, della rete di emergenza-urgenza e delle reti tempo dipendenti, in coerenza con il fabbisogno assistenziale, in attuazione del regolamento adottato con decreto del Ministero della salute del 2 aprile 2015 n. 70, ed in coerenza con le indicazioni dei Tavoli tecnici di verifica;

3) definizione ed attuazione delle reti cliniche specialistiche;

- 4) monitoraggio delle procedure per la realizzazione dei nuovi ospedali secondo quanto previsto dalla normativa vigente e dalla programmazione sanitaria regionale;
- 5) revisione ed attuazione del provvedimento di riassetto della rete di assistenza territoriale, in coerenza con quanto previsto dalla normativa vigente e con le indicazioni dei Tavoli tecnici di verifica;
- 6) completamento del riassetto della rete laboratoristica e di assistenza specialistica ambulatoriale;
- 7) completa attuazione delle linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita (Conferenza Unificata Rep. Atti 137/CU del 16/12/2010);
- 8) razionalizzazione e contenimento della spesa per il personale in coerenza con l'effettivo fabbisogno, in applicazione della normativa vigente in materia;
- 9) razionalizzazione e contenimento della spesa per l'acquisto di beni e servizi in ottemperanza alla normativa vigente;
- 10) interventi sulla spesa farmaceutica convenzionata ed ospedaliera al fine di garantire il rispetto dei vigenti tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- 11) definizione dei contratti con gli erogatori privati accreditati e dei tetti di spesa delle relative prestazioni, con l'attivazione, in caso di mancata stipula del contratto, di quanto prescritto dall'articolo 8-quinquies, comma 2-quinquies, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e ridefinizione delle tariffe delle prestazioni sanitarie, nel rispetto di quanto previsto dalla normativa vigente;
- 12) adozione di ogni necessaria iniziativa al fine di pervenire alla completa implementazione dei flussi informativi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario in termini di completezza e qualità, ivi inclusa l'implementazione del nuovo sistema informativo contabile regionale;
- 13) sottoscrizione degli accordi interregionali bilaterali in materia di mobilità sanitaria ai sensi dell'articolo 9, comma 3, del Patto per la salute 2014-2016 sancito con Intesa Stato-Regioni del 10 luglio 2014 e dell'articolo 1, comma 576, della legge 28 dicembre 2015, n. 208 e sm.i.;
- 14) attuazione della normativa statale in materia di autorizzazioni e accreditamenti istituzionali, mediante adeguamento della vigente normativa regionale;
- 15) definizione e stipula del protocollo d'intesa con l'Università degli Studi "Magna Grecia" di Catanzaro in coerenza con la normativa vigente;
- 16) interventi per la razionalizzazione della spesa relativa alla medicina di base;
- 17) adozione dei provvedimenti necessari alla regolarizzazione degli interventi di sanità pubblica veterinaria e di sicurezza degli alimenti;
- 18) rimozione, ai sensi di quanto previsto dall'art. 2, comma 80, della legge n. 191 del 2009, dei provvedimenti, anche legislativi, adottati dagli organi regionali e i provvedimenti aziendali che siano di ostacolo alla piena attuazione del piano di rientro e dei successivi Programmi operativi, nonché in contrasto con la normativa vigente e con i pareri e le valutazioni espressi dai Tavoli tecnici di verifica e dai Ministeri affiancanti;
- 19) puntuale monitoraggio di quanto previsto dal Titolo II del decreto legislativo 118/2011 con riferimento alle rilevazioni del bilancio regionale riferite alle risorse destinate al Servizio Sanitario Regionale;
- 20) puntuale verifica dell'ordinato trasferimento da parte del bilancio regionale al SSR delle risorse ad esso destinate;
- 21) conclusione della procedura di regolarizzazione delle poste debitorie relative all' ASP di Reggio Calabria e delle ulteriori poste debitorie eventualmente presenti negli altri enti del Servizio Sanitario Regionale;
- 22) puntuale riconduzione dei tempi di pagamento dei fornitori ai tempi della direttiva europea 2011/7/UE del 2011, recepita con decreto legislativo n. 192/2012;
- 23) prosecuzione e tempestiva conclusione delle azioni previste per la puntuale attuazione del Percorso attuativo della certificabilità;
- 24) programmazione degli investimenti per interventi edilizi e/o tecnologici in coerenza con quanto previsto dall'articolo 25, comma 3, del decreto legislativo 23 giugno 2011. n. 118 e secondo gli



indirizzi di programmazione coerenti con il decreto del Ministero della salute del 2 aprile 2015 n. 70 e con le misure di razionalizzazione ed efficientamento del patrimonio immobiliare strumentale e non strumentale;

25) puntuale attuazione dei nuovi compiti assegnati al Commissario ad acta dal d.l. 35 del 2019;

c) di prendere atto delle dimissioni da Sub Commissario dell'ing. Thomas Schael presentate con nota del 29 giugno 2019 e aventi decorrenza dal 1 luglio 2019;

d) di nominare la dott.ssa Maria Crocco Sub Commissario unico nell'attuazione del Piano di Rientro dai disavanzi del SSR della regione Calabria, con il compito di affiancare il Commissario *ad acta* nella predisposizione dei provvedimenti da assumere in esecuzione dell'incarico commissariale;

e) di incaricare il Commissario *ad acta* a relazionare, con cadenza semestrale, al Presidente del Consiglio dei Ministri ed ai Ministeri affiancanti in merito all'attività svolta, in esecuzione del mandato commissariale, ferme restando le verifiche trimestrali ed annuali previste dalla normativa vigente.

VISTO il Decreto Legge 30 aprile 2019 n.35 "*Misure emergenziali per il servizio sanitario della Regione Calabria e altre misure urgenti in materia sanitaria*" convertito in legge (L. n. 60 del 25 giugno 2019);

RICHIAMATA la DGR n. 642 del 18/12/2018 con la quale è stato individuato, a conclusione della procedura di cui all'avviso pubblico del 15 giugno 2018, il dott. Antonio Belcastro quale Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute della Giunta della Regione Calabria e il DPGR n. 140 del 9/12/2018 con cui gli è stato conferito l'incarico di Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie;

PREMESSO CHE

- l'Embolia Polmonare (EP) rappresenta, nei paesi occidentali, la terza causa di morte più frequente tra le malattie cardiovascolari, dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con una incidenza annuale di 1-2 casi ogni 1.000 abitanti che risulta in costante aumento, a fronte della mortalità intraospedaliera che è significativamente diminuita nel corso degli anni, sia nelle donne (da 15.6% a 10.2%) che negli uomini (da 17.6% a 10.1%);
- l'EP presenta un profilo epidemiologico di difficile definizione, vista la sua tendenza a manifestarsi spesso con quadri clinici aspecifici o comunque fuorvianti. Infatti, talvolta può decorrere in modo del tutto asintomatico, sfuggendo alla diagnosi o venendo riconosciuta in modo occasionale. Nel 30% dei casi, la morte improvvisa rappresenta la prima ed unica modalità di presentazione e, nella metà delle morti causate da EP, questa non viene diagnosticata in vita. L'EP rappresenta, a tutt'oggi, una vera e propria sfida diagnostica e terapeutica, nonché un problema di sanità pubblica anche per i costi che produce;

CONSIDERATO CHE

- le principali criticità del percorso diagnostico e terapeutico di questa condizione consistono nella mancanza di una rapida e corretta diagnosi e nella difficoltà di una adeguata classificazione clinica e stratificazione prognostica;
- la variabilità della pratica clinica e la crisi di credibilità dei servizi sanitari insieme alla necessità di diffusione delle conoscenze scientifiche rende necessario la creazione e la condivisione di Percorsi Diagnostico-Terapeutico-Assistenziali (PDTA), da utilizzare come strumenti di governo clinico per garantire percorsi sempre più efficaci, appropriati e sostenibili che consentano ai professionisti della sanità di attivare significative sinergie;

CONSIDERATO altresì che

- il punto X.1. del Questionario Adempimenti LEA 2017/2018: "Monitoraggio dell'implementazione delle Linee guida cliniche attraverso i Percorsi Diagnostico-Terapeutici (PDT) sia in ambito ospedaliero che territoriale" prevede, tra i percorsi da rendere operativi

nella Regione Calabria, il “PDTA in Pronto Soccorso per sospetta tromboembolia polmonare”;

- il DCA n. 64 del 05/07/2016 “P.O. 2016-2018 - Intervento 2.1.1.- Riorganizzazione delle reti assistenziali - Modifica ed integrazione DCA n. 30 del 3/03/2016” e s. m. i. ha approvato il documento di riorganizzazione della rete ospedaliera, della rete dell'emergenza-urgenza e delle reti tempo-dipendenti, prevedendo una riprogrammazione organizzativa assistenziale finalizzata a soddisfare il fabbisogno delle prestazioni assistenziali sia in ospedale, sia in sede territoriale che a domicilio del paziente;
- la nuova rete ospedaliera calabrese è in grado di garantire regolarmente ed in modo continuativo, negli ospedali hub e negli ospedali spoke, l'esecuzione di esami di imaging indispensabili sia per la conferma diagnostica (Angio-TC polmonare) che per la stratificazione del rischio (Ecocardiogramma) dei pazienti con sospetta embolia polmonare;

RITENUTO pertanto necessario

- realizzare un percorso assistenziale che garantisca la presa in carico in Pronto Soccorso del paziente con sospetta Embolia Polmonare e la diagnosi tempestiva, con il successivo invio del paziente nel setting più adeguato, al fine di prevenire la instabilizzazione e ridurre la mortalità;
- programmare un modello di rete clinica e assistenziale che garantisca un'efficace ed efficiente integrazione dei diversi livelli ospedalieri, al fine di assicurare l'accesso alle cure uniformi su tutto il territorio regionale;

CONSIDERATO che con Decreto Dirigenziale del Dipartimento Tutela della Salute n. 7029 del 3 luglio 2018 e successiva integrazione è stato costituito il gruppo tecnico per il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale “In Pronto Soccorso per sospetta Embolia Polmonare”;

PRESO ATTO del documento "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) “In Pronto Soccorso per sospetta Tromboembolia polmonare” elaborato dal gruppo tecnico di lavoro, secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC 2014) e della ANMCO;

RITENUTO pertanto di approvare il predetto documento " Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) “In Pronto Soccorso per sospetta Tromboembolia polmonare”, allegato al presente atto quale sua parte integrante e sostanziale, al fine di fornire una offerta adeguata alle reali esigenze dei pazienti con sospetta Embolia Polmonare attraverso un percorso assistenziale integrato e garantire una uniforme assistenza sanitaria agli stessi su tutto il territorio regionale;

ATTESTATA, sulla scorta dell'istruttoria effettuata, la regolarità amministrativa nonché la legittimità e correttezza del presente atto;

ATTESO che questa Struttura Commissariale ritiene doveroso attenersi alle direttive impartite dai Ministeri affiancanti come peraltro previsto nell'accordo per il piano di rientro.

SU PROPOSTA del Dirigente Generale del Dipartimento Tutela della Salute.

D E C R E T A

Per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono riportate quale parte integrante e sostanziale:

DI APPROVARE il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) “In Pronto Soccorso per sospetta Tromboembolia polmonare”, elaborato dal gruppo tecnico di lavoro regionale, allegato al presente atto quale sua parte integrante e sostanziale.



DI FARE OBBLIGO alle Aziende Sanitarie Provinciali ed alle Aziende Ospedaliere di dare attuazione a quanto previsto dal presente atto.

DI TRASMETTERE al Dirigente Generale del Dipartimento regionale Tutela della Salute il presente provvedimento per la relativa attuazione nonché per la notifica ai soggetti interessati.

DI INVIARE il presente decreto, ai Ministeri della Salute e dell'Economia e Finanze, per la relativa validazione, attraverso l'apposito sistema documentale "Piani di Rientro".

DI DARE MANDATO al Dirigente Generale del Dipartimento regionale Tutela della Salute per la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale Regione Calabria ai sensi della Legge Regionale 6 aprile 2011, n. 11 nonché sul sito istituzionale della Regione Calabria ai sensi del Decreto Legislativo 14 marzo 2013, n. 33.

VISTO

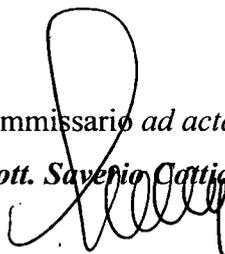
Il Sub Commissario

Dott.ssa Maria Crocco



Il Commissario *ad acta*

Gen. Dott. Saverio Catticelli



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) "In Pronto Soccorso per sospetta Tromboembolia Polmonare"

REGIONE CALABRIA

Indice	pag. 1
1.0 Premessa	pag. 2
2.0 Gruppo di Lavoro ed indicatori di monitoraggio	pag. 3
3.0 Abbreviazioni ed acronimi	pag. 5
4.0 Introduzione	pag. 8
5.0 Criticità legate all'embolia polmonare	pag. 9
5.1 Necessità di effettuare una corretta diagnosi, una adeguata classificazione clinica e stratificazione prognostica...	pag. 9
5.2 Necessità di identificare la durata ottimale del trattamento dopo la fase acuta.....	pag. 10
5.3 Rete ospedaliera calabrese.....	pag. 11
6.0 Obiettivi e fasi del PDTA	pag. 12
6.1 Inquadramento diagnostico e prognostico.....	pag. 12
6.2 Setting ospedaliero e di ricovero appropriato nella rete Calabrese.....	pag. 17
6.3 Terapia nella fase acuta.....	pag. 19
6.4 Follow-up.....	pag. 22
6.4.1 Ipertensione polmonare cronica tromboembolica.....	pag. 26
7.0 Setting particolari	pag. 28
7.1 Gravidanza.....	pag. 28
7.2 Cancro.....	pag. 29
8.0 Bibliografia	pag. 30

1.0 Premessa

La variabilità della pratica clinica e la crisi di credibilità dei servizi sanitari, insieme alla necessità di migliorare la qualità dell'assistenza e di razionalizzare le risorse disponibili, rende necessario la creazione di percorsi diagnostico – terapeutici (PDT) da utilizzare come strumenti di governo clinico adeguatamente calati nei diversi contesti assistenziali. Pertanto, l'elaborazione, l'aggiornamento e l'implementazione di specifici PDT diventano punti chiave dell'impegno della Regione Calabria nel percorso di ottimizzazione delle risorse professionali ed economiche per il miglioramento della qualità delle prestazioni erogate dai servizi.

2.0 Gruppo di Lavoro ed indicatori di monitoraggio

In considerazione della complessità della specifica problematica di salute e di farmaco-economia, è apparso rilevante operare all'interno di una progettualità che fosse condivisa da rappresentanti di tutte le figure professionali sanitarie coinvolte. A tal fine è stato istituito il gruppo tecnico di lavoro con Decreto n. 7029 del 03/07/2018 del Registro dei decreti dei Dirigenti della Regione Calabria che, alla luce delle linee guida e sulla base delle evidenze scientifiche e delle linee di intervento già esistenti, ha definito il percorso regionale di riferimento per la definizione del PDTA "In Pronto Soccorso per Embolia Polmonare". Con accordo unanime, il GdL ha, inoltre, ampliato il percorso di cura alla gestione intra-ospedaliera e di follow-up del paziente con EP. Nel monitoraggio – auditing del presente PDTA, sono stati utilizzati i seguenti indicatori di qualità (MS: minimum standard)

1. Indicatori di processo

- 1.1. formalizzazione del gruppo di lavoro sull'EP a valenza multidisciplinare
- 1.2. formalizzazione del coordinatore del gruppo
- 1.3. formalizzazione dei protocolli di lavoro
- 1.4. tempo di attesa tra presentazione al PS e conferma diagnostica di EP inferiore a 30-60 minuti (MS 90%)
- 1.5. trattamento anticoagulante immediato al sospetto diagnostico di EP (MS 100%)
- 1.6. trattamento trombolitico immediato nel paziente con EP in shock anche in PS (MS 90%)

2. Indicatori di Output

- 2.1. incremento dell'accuratezza diagnostica dei centri ospedalieri, ovvero riduzione del numero di pazienti trasferiti al centro HUB o SPOKE con diagnosi errata (MS 80%)
- 2.2. incremento del numero di pazienti indirizzati all'appropriato setting di ricovero ospedaliero e di reparto (MS 90%)
- 2.3. prescrizione appropriata (secondo indicazioni AIFA) della terapia anticoagulante (DOAC, AVK, EBPM, Fondaparinux) per la EP (MS 90%)

3. Indicatori di Esito/Outcome



3.1. riduzione degli accessi presso le strutture di emergenza (HUB) dei pazienti affetti da EP non ad alto rischio correttamente diagnosticati (MS -30%)

3.2. incremento dei pazienti con EP a basso rischio dimessi direttamente da OBI/DEA (MS 50%)

4. Indicatori economici

4.1. riduzione della spesa sanitaria erogata per la gestione e la cura dei pazienti affetti da EP (MS -30%)

4.2. attivazione del percorso di "follow up" in strutture dedicate per la valutazione delle complicanze dell'EP (MS 80%)



3.0 Abbreviazioni ed Acronimi

CUS/CCUS	Ultrasonografia compressiva: valutazione della vena prima e dopo compressione con sonda ecografica della sola femorale e poplitea o estesa a tutte le vene dell'arto (CCUS)
DD	D-dimero: prodotto di degradazione della fibrina
DOACs	Anticoagulanti orali diretti: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban.
EBPM	Eparine a Basso Peso Molecolare: categoria di sostanze derivate dall'ENF ed a struttura chimica più semplice, somministrabili per via parenterale, che interferiscono con il meccanismo della coagulazione, inibendo prevalentemente il Fattore Xa
ECG	Elettrocardiogramma: registrazione e riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore
ECD:	Eco Color Doppler: metodica diagnostica strumentale, basata sull'impiego di ultrasuoni, che abbina un sistema ecografico (informazioni prevalentemente morfologiche) ad un sistema doppler e un modulo colore (informazioni prevalentemente emodinamiche)
EGA	Emogasanalisi: analisi dei gas nel sangue arterioso, venoso o capillare
ENF	Eparina Non Frazionata o eparina standard: sostanza farmacologica, somministrabile per via parenterale, che interferisce con il meccanismo della coagulazione, inibendo il Fattore Xa ed il Fattore IIa
EP	Embolia Polmonare: occlusione parziale o totale di arterie polmonari causata da un coagulo distaccatosi da un trombo venoso
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei: categoria di farmaci che possiedono effetto antinfiammatorio e struttura non steroidea

FC	Filtro cavale: dispositivo posizionato nella vena cava finalizzato all'interruzione parziale del flusso nella vena
FdR	Fattore di Rischio
GdL	Gruppo di Lavoro: insieme dei soggetti che hanno partecipato attivamente alla stesura del documento
IPCTE	Ipertensione Polmonare Cronica Trombo-Embolica
ISTH	Società internazionale di emostasi e trombosi
LLGG	Linee Guida: indicazioni procedurali, prodotte secondo le migliori evidenze scientifiche disponibili, finalizzate ad assistere gli operatori per decidere sulle modalità assistenziali più adeguate in specifiche circostanze
MMG	Medico di Medicina Generale: Medico di Famiglia, Medico Generalista
NAO	Nuovi Anticoagulanti Orali: classe di farmaci anticoagulanti indicati per la prevenzione dell'ictus ed embolia sistemica.
OBI	Osservazione Breve Intensiva: modalità di osservazione clinica prolungata in ambiente ospedaliero, generalmente non superiore alle 24-48 ore ed erogata dal PS o da una Unità di Medicina d'Urgenza
OZD	Ospedale Zona Disagiata: Struttura ospedaliera non in grado di offrire valutazioni specialistiche e/o prestazioni strumentali specifiche H24.
PERC	Pulmonary Embolism Rule-out Criteria: è utilizzato per evitare ulteriori esami strumentali in pazienti considerati a basso rischio

PPT	Probabilità clinica pre-test: valutazione dei sintomi e dei segni clinici mediante un sistema a punteggio o score al fine della diagnosi prima di eseguire una indagine diagnostica
pro-BNP	N - terminale del peptide natriuretico di tipo B: pro-ormone del BNP. È una proteina di 76 aminoacidi che può essere utilizzata sia per la diagnosi di scompenso cardiaco che per determinarne la gravità.
PS	Pronto Soccorso: luogo di prima accoglienza per pazienti acuti di pertinenza medica e chirurgica
Rx	Radiografia: indagine che impiega raggi X
RMN	Risonanza magnetica nucleare: produce immagini di tipo tomografico digitale utilizzando campi magnetici e radiofrequenze
rTPA	Attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno: farmaco trombolitico di scelta nell'embolia polmonare acuta
SPT	Sindrome Post-Trombotica: insieme di sintomi e segni che possono complicare in fase tardiva una trombosi venosa profonda
TC	Tomografia computerizzata: tecnica diagnostica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per ottenere immagini dettagliate di aree specifiche dell'organismo ricavate con piani assiali
TAO	Terapia Anticoagulante Orale: trattamento con farmaci somministrati per os che interferiscono con il meccanismo della coagulazione, bloccando l'azione della Vitamina K oppure direttamente il fattore Xa o il fattore IIa
TEV	Trombo Embolismo Venoso: evento trombotico all'interno del sistema venoso associato o no ad embolia polmonare
TVP	Trombosi venosa profonda: ostruzione parziale o totale di una vena profonda degli arti, dell'addome/pelvi o dell'encefalo

4.0 Introduzione

L'EP rappresenta, nei paesi occidentali, la terza causa di morte più frequente tra le malattie cardiovascolari, dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con una incidenza annuale di 1-2 caso ogni 1.000 abitanti¹. In Italia, in base ai dati ISTAT, l'incidenza di EP si stima essere di circa 65.000 casi/anno. Inoltre, dai risultati di un recente studio epidemiologico italiano, condotto in una popolazione di circa 13 milioni di persone², nel periodo compreso tra il 2002 e il 2012, l'incidenza della patologia è stata di 55.4 casi ogni 100.000 abitanti per le donne e 40.6 casi ogni 100.000 negli uomini, anche se tale differenza di incidenza per sesso è scomparsa dopo correzione per l'età della popolazione. Ancora, l'incidenza di EP è risultata in costante aumento durante il periodo di osservazione, mentre la mortalità, durante il ricovero, è significativamente diminuita nel corso degli anni, sia nelle donne (da 15.6% a 10.2%) che negli uomini (da 17.6% a 10.1%). Questi risultati appaiono sovrapponibili ai risultati ottenuti in uno studio americano, soprattutto per quanto riguarda l'aumento dell'incidenza e la riduzione della mortalità da EP³. L'EP presenta un profilo epidemiologico di difficile definizione, vista la sua tendenza a manifestarsi spesso con quadri clinici aspecifici o comunque fuorvianti. Infatti, talvolta può decorrere in modo del tutto asintomatico, sfuggendo alla diagnosi o venendo riconosciuta in modo occasionale. Sappiamo, inoltre, che in oltre il 30% dei casi, la morte improvvisa rappresenta la prima ed unica modalità di presentazione e nella metà delle morti causate da EP, questa non viene diagnosticata in vita⁴. L'EP rappresenta, a tutt'oggi, una vera e propria sfida diagnostica e terapeutica, nonché un problema di sanità pubblica anche per i costi che il suo management produce.



5.0 Criticità legate all'embolia polmonare

Nel mondo reale, nonostante l'esistenza di LLGG Internazionali dedicate all'EP, sono frequenti diverse criticità nel percorso diagnostico e terapeutico di questa condizione, soprattutto quando tale percorso non è specificatamente adottato.

Le principali criticità sono:

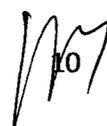
5.1 Necessità di effettuare una corretta diagnosi, una adeguata classificazione clinica e stratificazione prognostica

Data la maggiore affidabilità e diffusione delle apparecchiature diagnostiche e degli esami di laboratorio ed il maggior interesse scientifico, è andata sempre più consolidandosi la consapevolezza che la gravità dell'EP non dipende tanto dalla localizzazione anatomica degli emboli nelle arterie polmonari, ma dalla ripercussione funzionale che tale embolizzazione comporta nel singolo paziente⁵. Infatti, la definizione anatomica di EP massiva o non massiva è stata sostituita con quella funzionale di EP ad alto o non alto rischio. Da tale inquadramento clinico iniziale dipende l'iter diagnostico terapeutico. Definire oggi la gravità iniziale del paziente con EP è abbastanza agevole ed ottenibile al letto del paziente, semplicemente attraverso la misurazione dei parametri vitali (arresto cardiaco) ed emodinamici (pressione arteriosa sistemica). Una volta stabilita la gravità clinica del paziente, l'iter diagnostico si diversifica nei due sottogruppi di rischio precedentemente riportati (alto e non alto). È evidente che i pazienti ad alto rischio presentano un elevato rischio di mortalità durante l'evento acuto, mentre i pazienti non ad alto rischio costituiscono la categoria più numerosa ed anche la più disomogenea in termini prognostici (la mortalità oscilla tra il 3% e il 15%)⁶. Pertanto, al fine di identificare quanto più i pazienti, che pur essendo apparentemente ed emodinamicamente stabili, sono a rischio aumentato, le LLGG più recenti⁷ propongono una serie di elementi clinico – anamnestici, sulla base dei quali procedere o meno all'esecuzione dell'esame ecocardiografico e alla determinazione degli indici bioumorali di danno miocardico (le troponine) o di sovraccarico del cuore destro (peptide natriuretico di tipo B [BNP] e frammento N-terminale del proBNP [NT-proBNP]).

5.2 Necessità di identificare la durata ottimale del trattamento dopo la fase acuta

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico, le LLGG del 2014 confermano le precedenti indicazioni alla trombolisi nei casi ad alto rischio e attribuiscono un migliore livello di evidenza a procedure alternative alla trombolisi, chirurgiche o interventistiche, quando questa sia controindicata o inefficace. Inoltre, coerentemente con i risultati dello studio PEITHO⁸, suggeriscono maggiore prudenza nell'utilizzo precoce della trombolisi per via sistemica e alle dosi usuali nei casi a rischio intermedio - alto, per il possibile aumento di emorragie cerebrali. Un altro aspetto rilevante risiede nel trattamento dei pazienti a rischio non alto (preferibilmente a rischio basso o intermedio - basso) con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) definiti più correttamente diretti (DOAC), sia in fase acuta che subacuta e in tutti i pazienti nel follow-up. Proprio in quest'ultimo setting, il trattamento prolungato con i DOAC ha dimostrato una efficacia superiore (nel confronto con placebo) o sovrapponibile (nel confronto col Warfarin, relativamente al Dabigatran) e una maggiore sicurezza. È noto che l'incidenza cumulativa di recidive di EP a dieci anni dall'evento indice, dopo sospensione della terapia anticoagulante, è di circa il 40% tra tutti i pazienti con TEV, raggiungendo il 52,6% in quello non provocato e il 22,5% in quello provocato. Sulla scorta di tali evidenze, il trattamento anticoagulante prolungato del TEV non provocato potrebbe idealmente essere considerato in tutti i pazienti, fermo restando il rischio emorragico connesso che non consente un'indicazione semplice e standardizzata. Recentemente, alcune evidenze sui DOAC, hanno aperto la strada all'ipotesi sopra riportata. In particolar modo:

- Il dosaggio ridotto (2.5 mg ogni 12 h) di apixaban⁹ si è dimostrato parimenti efficace rispetto al dosaggio terapeutico (TEV o morte da tutte le cause 3.8% vs 4.2%), con il vantaggio di un rischio emorragico simile a quello del placebo.
- Il dosaggio profilattico di rivaroxaban¹⁰ (10 mg/die) ha mostrato efficacia simile a quella del dosaggio terapeutico (recidive di TEV 1.5% vs 1.2%) a fronte di un numero di complicanze emorragiche numericamente minore.
- Il rischio di complicanze emorragiche osservato nei pazienti trattati con dose ridotta di apixaban o rivaroxaban (<1% l'incidenza di emorragie maggiori e <2%



circa l'incidenza di emorragie maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) appare inferiore a quello atteso con Warfarin.

- In base ai risultati di una recente metanalisi, l'apixaban sembra presentare il profilo di rischio più favorevole rispetto agli altri DOAC, al Warfarin e anche all'aspirina¹¹.

5.3 Rete ospedaliera calabrese

La rete ospedaliera calabrese, per come disegnata dal DCA 64/2016, è costituita da Ospedali HUB, Ospedali SPOKE ed ospedali generali (OG) e di zone disagiate (OZD) (**figura 1**). Questi ultimi non sono in grado di garantire regolarmente ed in modo continuativo l'esecuzione di esami di imaging indispensabili sia per la conferma diagnostica (Angio-TC polmonare) che per la stratificazione del rischio (Ecocardiogramma) dei pazienti con sospetta embolia polmonare.

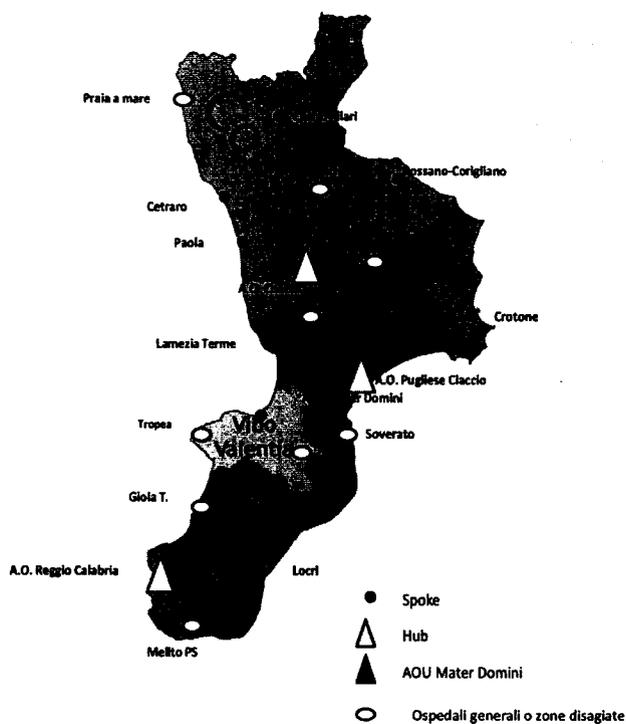


Figura 1. Rete ospedaliera calabrese

6.0 Obiettivi e fasi del PDT

Il presente documento descrive il percorso del paziente che accede al Pronto Soccorso (PS) con sospetto clinico di EP per sintomi o segni suggestivi di recente comparsa, definisce le successive valutazioni cliniche per la conferma diagnostica, l'avvio del trattamento ed i criteri per la dimissione a domicilio o il ricovero. Il documento si applica a tutti i pazienti con sospetto diagnostico di EP e ha lo scopo di definire l'iter diagnostico-terapeutico più appropriato, per il singolo paziente affetto da EP con l'obiettivo di:

- determinare il rischio clinico del singolo paziente per ridurre i tempi della diagnosi e garantire un miglior trattamento;
- migliorare l'appropriatezza nella richiesta degli esami diagnostici (ecocardiografia; ultrasonografia da compressione venosa; D-dimero; Troponina; angio-TC).

6.1 Inquadramento diagnostico e prognostico

L'EP rappresenta una sindrome con uno spettro di gravità estremamente ampio, che va dalle forme a basso rischio di mortalità, alle forme fulminanti che esordiscono con morte improvvisa. In tutti i casi, il sospetto clinico e il conseguente e quanto più rapido possibile iter diagnostico-terapeutico, rappresentano condizione necessaria per ridurre mortalità e recidive. In base al quadro di presentazione, è possibile classificare i pazienti con sospetta EP in due categorie (**Figura 2**), ad alto rischio e non ad alto rischio, con mortalità ed indicazioni terapeutiche differenti⁷.

Mortalità a 30 giorni per EP		PARAMETRI DI RISCHIO E SCORES			
		Shock- ipotensione	PESI classe III-IV o sPESI≥1	Segni di DVD (Eco o TC)	Biomarcatori (Trop o BNP)
Alto rischio (> 15%)		+	(+)	+	(+)
Intermedio	Alto	-	+	Entrambi positivi	
	Basso	-	+	Almeno uno positivo	
Basso		-	-	Se testati entrambe negativi	

Figura 2. Classificazione ESC 2014 per la definizione delle differenti classi di rischio. DVD: disfunzione ventricolare destra

- A. Alto rischio (Scenario A): pazienti con arresto cardiocircolatorio, shock o ipotensione arteriosa persistente ($PA \leq 90$ mmHg oppure calo pressorio ≥ 40 mmHg per oltre 15 minuti, non secondario ad ipovolemia, sepsi o aritmia di nuova insorgenza) che rappresentano circa il 5% ma che hanno una mortalità precoce $> 30\%$.
- B. Non ad alto rischio (Scenario B): pazienti senza shock o ipotensione arteriosa. Per un'ulteriore stratificazione prognostica di questo gruppo di pazienti, si utilizzano degli score clinici (PESI e/o sPESI, **figura 3**) associati a markers di danno miocardico (troponine) e di disfunzione del ventricolo destro (ecocardiografia o angio TC). Dalla loro combinazione i pazienti vengono classificati come:
1. a rischio intermedio alto (Scenario 1B): mortalità media 10.9%
 2. a rischio intermedio basso (Scenario 2B): mortalità media 1%
 3. a rischio basso (Scenario 3B): mortalità $< 1\%$

Variabili cliniche	Punteggio	Variabili cliniche	Punteggio
Età in anni		Età $>$ di 80 anni	1
Storia di Cancro	+30	Storia di Cancro	1
Storia di insufficienza cardiaca o BPCO	+10 <small>(per patologia)</small>	Storia di insufficienza cardiaca o BPCO	1
Frequenza cardiaca ≥ 110 bpm	+20	Frequenza cardiaca ≥ 110 bpm	1
Pressione arteriosa sistolica < 100 mm Hg	+30	Pressione arteriosa sistolica < 100 mm Hg	1
Saturazione Ossigeno $< 90\%$	+20	Saturazione Ossigeno $< 90\%$	1
Sesso Maschile	+10		
Frequenza respiratoria > 30 atti/minuto	+20	Basso rischio:	0 punti
Temperatura $< 36^\circ\text{C}$	+20	Non basso rischio:	≥ 1 punti
Stato Mentale alterato	+60		
Classe I: Rischio molto basso di mortalità (0-1.6%)	≤ 65		
Classe II: Basso rischio di mortalità (1.7-3.5%)	66-85		
Classe III: moderato rischio di mortalità (3.2-7.1%)	86-105		
Classe IV: alto rischio di mortalità (4.0-11.4%)	106-125		
Classe V: elevato rischio di mortalità (10.0-24.5%)	>125		

Figura 3. PESI originale e semplificato

La stratificazione prognostica, che deve essere contestuale alla diagnosi, è finalizzata alla appropriata allocazione del paziente ed alla personalizzazione della terapia. Si suggerisce anche nel paziente con PESI score semplificato pari a 0, che la stratificazione avvenga utilizzando il risultato degli esami indicativi di disfunzione cardiaca destra (angio - TC polmonare per la stima del rapporto Ventricolo

destro/Ventricolo sinistro, Ecocardiogramma, proBNP e/o troponina) al fine di non incorrere in eventuale sotto stima del rischio. Infatti, il paziente con PESI score semplificato pari a 0 è considerato a basso rischio solo se non ha disfunzione cardiaca destra e segni di danno miocardico (troponina I elevata). Data la modesta specificità dei sintomi e dei segni di EP (**figura 4**), la diagnosi si basa inizialmente sul sospetto clinico derivante dall'anamnesi e dall'esame obiettivo

Sintomi e segni	EP confermata
Dispnea	50%
Dolore toracico pleurítico	39%
Segni di Trombosi Venosa Profonda	24%
Tosse	23%
Dolore epigastrico	15%
Febbre	10%
Emottisi	8%
Sincope	6%
Dolore ad un arto inferiore	6%

Figura 4. Principali sintomi e segni in corso di EP acuta

attraverso la stima della cosiddetta "probabilità clinica pre-test" basata su modelli clinici validati (**Figura 5**) con l'ausilio delle indicazioni fornite dai cosiddetti esami di primo livello quali ECG, EGA e Rx Torace.

Variabili cliniche	Punteggio
Precedente TVP o EP	1.5
Frequenza cardiaca ≥ 100 bpm	1.5
Chirurgia o allettamento nelle 4 settimane precedenti	1.5
Emottisi/emoftoe	1
Cancro attivo	1
Segni clinici di TVP	3
Diagnosi alternativa meno probabile che EP	3
PE probabile:	> 4 punti
PE non probabile:	0 - 4 punti

Figura 5. Score di Wells

Nel paziente che presenta "probabilità" clinica pre-test (Score di Wells > 4), il dosaggio del D-Dimero non è raccomandato ed il paziente deve essere indirizzato ad esami strumentali di conferma diagnostica. Nei soggetti senza "probabilità" clinica pre-test (Score di Wells ≤ 4), il dosaggio del D-Dimero è dirimente; se positivo il paziente dovrà essere indirizzato ad esami strumentali di conferma diagnostica; se il D-Dimero è negativo, l'iter diagnostico per EP si dovrà interrompere. Quest'ultimo setting, costituisce circa il 30% di coloro che si presentano all'attenzione medica per sospetta EP e possono essere gestiti senza esecuzione di esami di imaging¹², in quanto il rischio di tromboembolismo venoso a 3 mesi è dello 0.14%¹³. La specificità del D Dimero diminuisce con l'età¹⁴, per cui si raccomanda il suo impiego con cut-off aggiustato per età (età × 10 µg/L in pazienti di 50 anni o più, per esempio in paziente di 80 anni, il cut-off di negatività sarà 800 µg/L, sopra tale valore l'esame si considera positivo) il che consente di aumentare dell'11% il numero di pazienti con probabilità clinica non elevata di embolia polmonare e quindi non candidati a test di imaging (incidenza del TEV diagnosticato entro 3 mesi è pari allo 0.3%)¹⁵. Va segnalato che nei pazienti con bassa probabilità clinica di EP che necessitano della determinazione del D-Dimero, la risposta negativa ad 8 specifiche domande clinico-anamnestiche – Questionario PERC – (**Figura 6**)¹⁶, ha documentato un'incidenza di tromboembolismo venoso a 45 giorni <2%¹⁷ indipendentemente dal risultato del D-dimero.

Variabile clinica	SI	No
Età < 50 anni	SI	No
Precedente TVP o EP	SI	No
Frequenza cardiaca ≥ 100 bpm	SI	No
Chirurgia o allettamento nelle 4 settimane precedenti	SI	No
Emottisi / emoftoe	SI	No
Terapia estroprogestinica	SI	No
Saturazione O2 > 95%	SI	No
Segni clinici di TVP	SI	No

Figura 6. Criteri per rule-out dei pazienti a basso rischio (PERC)

In tali circostanze, pertanto, la diagnosi di EP può essere esclusa senza procedere ad esami di imaging integrando la valutazione della probabilità clinica pre-test ed il valore del D-dimero. Inoltre, si segnala la ridotta specificità del D-dimero anche in

alcune categorie di pazienti: oncologici, chirurgici, traumatizzati, in gravidanza o in trattamento attivo con anticoagulanti. L'esame di conferma diagnostica è rappresentato sempre dalla angio-TC polmonare, che dovrebbe essere disponibile in urgenza, 24 ore su 24. Nei pazienti in cui lo score di Wells ed il dato di laboratorio (D-dimero) identificano come probabile la diagnosi di embolia polmonare, l'esame di conferma è l'Angio-TC polmonare che insieme ad un ecocardiogramma permettono di confermare la diagnosi e di stratificare il rischio permettendo di individuare il setting migliore in dimissione dal Pronto Soccorso. Nel paziente in stato di shock (emodinamicamente instabile), l'ecocardiogramma in emergenza è sufficiente per evidenziare una disfunzione cardiaca destra, tenendo sempre in debita considerazione altre possibili diagnosi differenziali (come l'infarto miocardico acuto del ventricolo destro, la preesistente disfunzione ventricolare destra in paziente con BPCO, la disfunzione ventricolare destra in corso di sepsi grave). Nei pazienti in cui è indicata la terapia trombolitica, sebbene sia preferibile, se le condizioni lo permettono, eseguire una angio-TC polmonare, può essere sufficiente l'identificazione, tramite CUS eseguita in emergenza, di trombosi venosa profonda o di trombi in transito nelle sezioni ventricolari destre all'ecocardiogramma (figura 7) per fornire l'indicazione alla trombolisi, in accordo con le linee guida ESC.

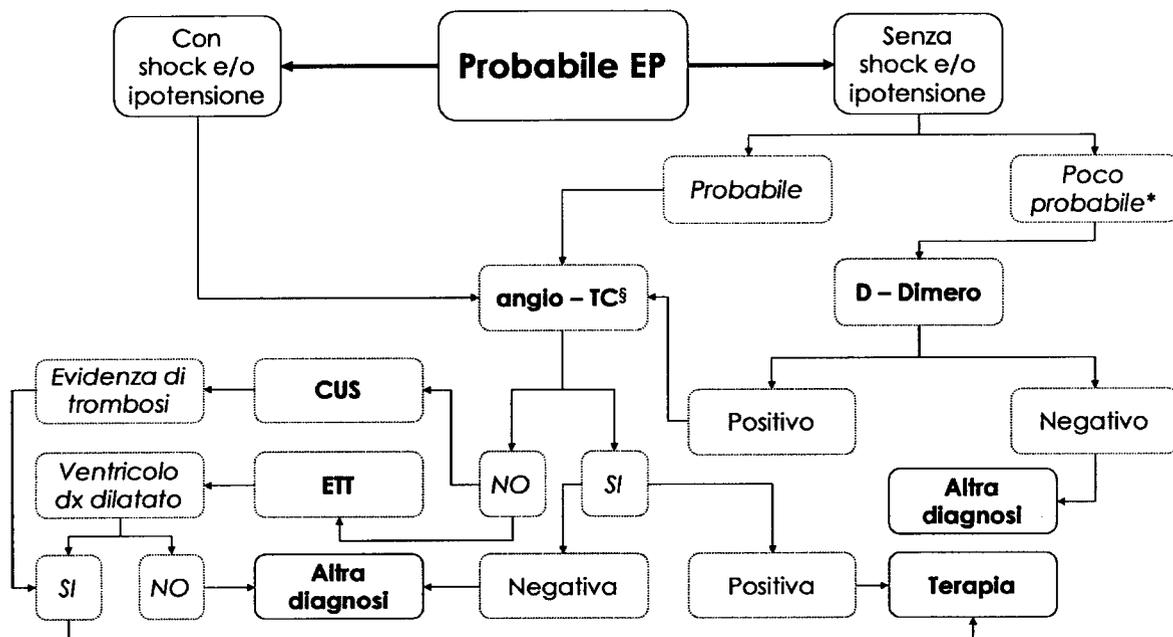


Figura 7. Algoritmo diagnostico semplificato. ETT: ecocardiogramma. CUS: ultrasonografia compressiva. * Score Wells < 4. §angio - TC disponibile e paziente stabilizzato

Nel paziente emodinamicamente stabile, l'ecocardiogramma è un esame da eseguire in urgenza in quanto la presenza di disfunzione cardiaca destra ha un valore prognostico e permetterà di stratificare meglio il rischio di mortalità in fase acuta. Non appena possibile, sarebbe auspicabile completare l'iter diagnostico, anche nel paziente con o senza "probabilità clinica pre-test" ma con D-Dimero positivo, mediante CUS degli arti inferiori. Se positiva per TVP prossimale (iliaco – femoro – poplitea), la diagnosi indiretta di EP è confermata e l'iter diagnostico potrà essere interrotto specie in pazienti in cui l'esecuzione di una angio-TC può non aggiungere informazioni in termini di terapia (pazienti molto anziani o con grave co-morbidità) o in pazienti con alto rischio correlato alla angio-TC stessa od al MDC (grave allergia al MDC, insufficienza renale moderato-severa). In questi soggetti per conferma diagnostica può essere indicata l'esecuzione della scintigrafia polmonare perfusionale.

6.2 Setting ospedaliero e di ricovero appropriato nella rete calabrese

La rete funzionale Hub & Spoke deve integrare tutte le strutture di Pronto Soccorso coinvolte nell'assistenza al paziente con sospetta embolia polmonare, per garantire la tempestività e il livello tecnologico appropriato rispetto ai casi da trattare, tenendo conto della globalità delle esigenze del paziente, dell'accessibilità alle strutture in tempi idonei con copertura di tutto il territorio per gli interventi in emergenza (figura 8).

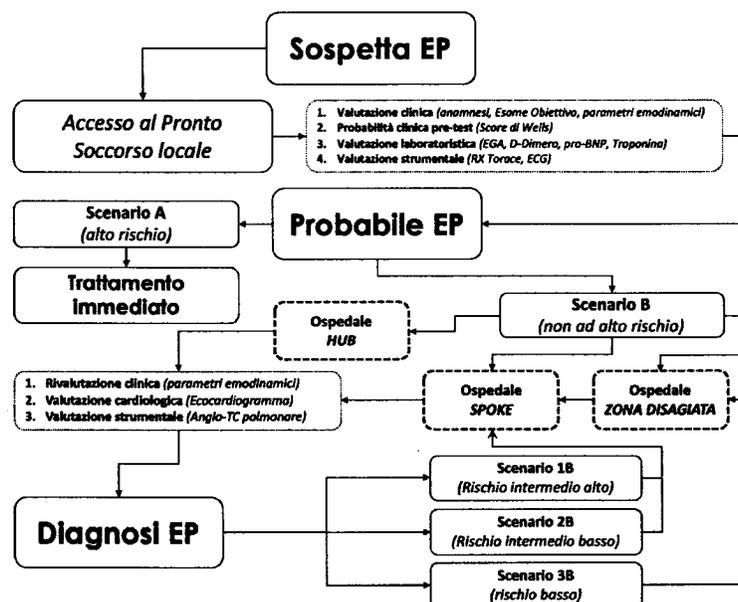


Figura 8. Algoritmo decisionale semplificato

17

Ovviamente, quando possibile, è preferibile che tutti gli esami necessari per la corretta diagnosi vengano eseguiti nel pronto soccorso di arrivo del paziente. In caso contrario, ogni OG o OZD, farà riferimento al proprio Spoke. L'invio del paziente dagli OG e OZD allo Spoke di riferimento prevede, dopo l'esecuzione dell'angio-TC, una valutazione cardiologica, l'ecocardiogramma e la stratificazione del rischio da parte del medico cardiologo. La stratificazione del rischio finale permetterà, successivamente, di identificare il setting appropriato di ricovero del paziente. Pertanto, completata la stratificazione prognostica, il paziente dovrà essere avviato al reparto di destinazione appropriato per il prosieguo dell'iter terapeutico (figura 9).

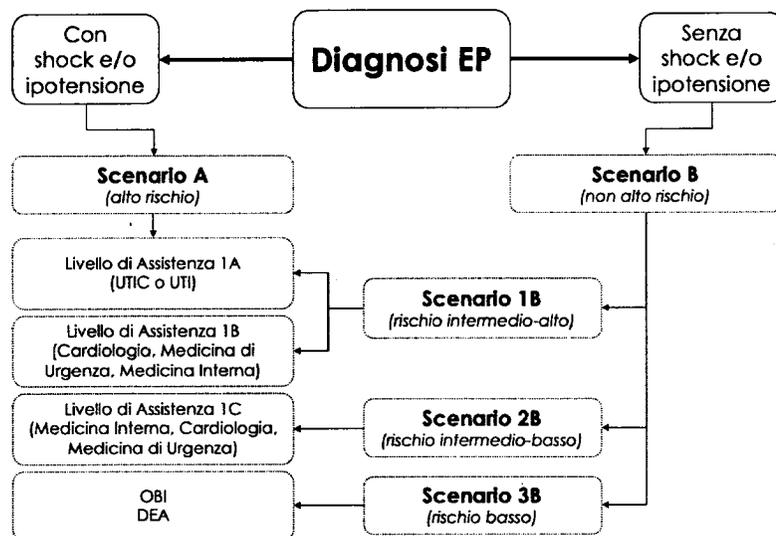


Figura 9. Setting di ricovero appropriato

Nello specifico:

- Nel paziente in **stato di shock** o **ipotensione severa**, il setting di ricovero appropriato successivo, in condizioni ancora non stabilizzate, o nel caso che il paziente ad alto rischio sia sottoposto a ventilazione meccanica è rappresentato da reparti di terapia intensiva (UTIC e Rianimazione) definiti con livello di assistenza 1A. Il setting di ricovero appropriato successivo, in condizioni stabilizzate, è rappresentato da reparti di degenza sub-intensiva afferenti al DEA (Cardiologia sub-intensiva o Medicina d'Urgenza) con possibilità di monitorizzare parametri vitali e definiti con livello di assistenza 1B. Nel caso che la diagnosi venga fatta nei reparti di degenza sarà coinvolto il sistema dell'emergenza interna con trasferimento del paziente in livello assistenziale 1B o 1A.

- **Nel paziente a rischio intermedio – alto**, il livello assistenziale consigliato è 1B con monitoraggio clinica e strumentale in base al rischio stimabile del 3-5% di deterioramento emodinamico. In alcuni casi, in base alle condizioni cliniche generali ed alla comorbidità, il paziente a rischio intermedio alto può essere ricoverato nel setting di 1A.
- **Nel paziente a rischio intermedio – basso** il livello di assistenza è 1C (Medicina Interna, degenza ordinaria di Cardiologia o Medicina d'Urgenza).
- **Nel paziente a rischio basso** la gestione dell'evento acuto può avvenire in DEA con dimissione a domicilio dopo non più di 48 ore. In alternativa il paziente può essere assistito al livello 1C e nel caso di pazienti provenienti da Ospedali Generali o da OZD il paziente può essere assistito presso l'ospedale di provenienza. Per l'identificazione del paziente a basso rischio può essere utile integrare la valutazione clinica generale con criteri specifici come l'HESTIA (**figura 10**).

Se una di queste domande ha una risposta affermativa il paziente non può essere trattato a domicilio

1. Il paziente è instabile emodinamicamente?
2. E' necessaria trombectomia o trombolisi?
3. E' presente sanguinamento attivo o alto rischio di sanguinamento?
4. E' necessario Ossigeno terapia per mantenere la saturazione di O₂ > 90%
5. La EP è stata diagnosticata durante terapia anticoagulante?
6. Sono necessarie terapie analgesiche per via parenterale?
7. Vi sono motivi medici o sociali per rimanere in ospedale per più di 24 ore?
8. La clearance della creatinina è inferiore a 30 mL/min?
9. E' presente una insufficienza epatica severa?
10. E' presente gravidanza?
11. E' presente una storia documentata di trombocitopenia indotta da eparina?

Figura 10. Criteri HESTIA per la dimissione precoce del paziente con EP a basso rischio

6.3 Terapia nella fase acuta

- **Nel paziente in shock o con ipotensione severa** (PAS <90 mmHg) persistente dovuti ad embolia polmonare, in assenza di controindicazioni assolute (**Figura 11**) dovrà essere eseguita trombolisi sistemica il più precocemente possibile mediante somministrazione di rTPA (10 mg in bolo), seguito da infusione in 120 minuti della dose rapportata al peso (**Figura 12**), preceduto da ENF ev 60 UI/Kg (dose massima 4000 U). Durante l'infusione di rTPA è prudente sospendere ENF. Nei pazienti in carico al Pronto Soccorso la trombolisi sistemica potrà essere

M 19

Controindicazioni assolute
Ictus emorragico o di origine sconosciuta in qualsiasi tempo
Ictus ischemico nei precedenti 6 mesi
Lesione o neoplasia in atto del sistema nervoso centrale
Recente trauma maggiore/chirurgia / lesione cerebrale nei precedenti 3 mesi
Emorragia gastroenterica nell'ultimo mese
Nota diatesi emorragica
Controindicazioni relative
Episodio ischemico cerebrale transitorio entro 6 mesi
Terapia anticoagulante orale
Gravidanza o entro una settimana dal postpartum
Rianimazione traumatica
Iperensione refrattaria (PAS > 180 mmHg)
Patologia epatica avanzata
Endocardite infettiva
Ulcera peptica attiva

Figura 11. Controindicazioni alla trombolisi sistemica

effettuata in DEA. In caso di controindicazione assoluta o relativa alla trombolisi o sua inefficacia, con insorgenza dei sintomi da meno di 72 ore, prendere in considerazione trombectomia chirurgica e, se non disponibile, trombectomia percutanea (frammentazione, angio-jet) coinvolgendo nella valutazione del paziente il cardiologo di guardia con invio del paziente al centro HUB di riferimento.

Peso in Kg	Dose rTPA in mg
40-45	60
46-50	65
51-55	70
56-60	75
61-65	80
66-70	85
>70	90

Figura 12. Dosaggio rTPA in mantenimento per 120'

- Nel paziente a rischio intermedio – alto, la terapia di scelta è ENF (eparina sodica) in infusione, per almeno 48 ore, secondo nomogramma standardizzato (**Figura 13**). In caso di deterioramento emodinamico è indicata la trombolisi sistemica "di salvataggio". In caso di stabilizzazione si passerà a terapia parenterale sottocute (EBPM o fondaparinux) valutando successivo passaggio a terapia anticoagulante orale (DOAC o AVK) (**figura 14**).

Dose iniziale	80 UI/kg bolo, indi 18 UI/kg/ora**
aPTT < 35 s (ratio < 1.2)	80 UI/kg bolo, indi aumentare di 4 UI/kg/ora
aPTT da 35 a 45 (ratio tra 1.2 e 1.5)	40 UI/kg bolo, indi aumentare di 4 UI/kg/ora
aPTT da 46 a 70 (ratio tra 1.5 e 2.3)	Nessuna variazione
aPTT da 71 a 90 (ratio tra 2,3 e 3)	Diminuire le velocità di infusione di 2 UI/kg/ora
aPTT > 90 s (ratio > 3)	Stop infusione per 60 min, indi diminuire di 3 UI/kg/ora

** Diluire 25000 UI di eparina (5cc) in 50 cc di fisiologica in pompa siringa. Dose mantenimento 2 ml/ora se peso <65 kg, 2.4 ml/ora se peso 66-75 kg, 2.6 ml/ora ≥75 kg

Figura 13. Nomogramma di Raschke per infusione endovenosa di eparina non frazionata in rapporto al peso.

- Nel paziente a rischio intermedio – basso il trattamento di scelta è con DOAC o AVK.
- Nel paziente a rischio basso la terapia di scelta è con DOAC o AVK. Il paziente a basso rischio dimesso dal DEA sarà rivalutato presso l'ambulatorio dedicato alle malattie del circolo polmonare (dove presente) oppure in altro ambulatorio specialistico, entro massimo una settimana (prenotazione tramite CUP e priorità U/B) con successivo follow-up con analoghe modalità di prenotazione dopo almeno tre mesi.

Farmaco	0 – 7 giorni	7 giorni – 6 mesi	oltre 6 mesi
Enoxaparina	100 UI/Kg x 2 volte/die	Solo nel paziente con neoplasia	Solo nel paziente con neoplasia (valutare la riduzione del dosaggio al 70% della dose)
Fondaparinux	5 mg x 1 se peso < 50 Kg 7,5 mg x 1 se peso 50-100 Kg 10 mg x 1 se peso > 100 Kg	Solo nel paziente con neoplasia	Solo nel paziente con neoplasia
Rivaroxaban	15 mg x 2 per 3 settimane	20 mg x 1	20 mg x 1 alto o 10 mg x 1*
Apixaban	10 mg x 2 per 1 settimana	5 mg x 2	2.5 mg x 2
Edoxaban	EBPM/fondaparinux (almeno 5 gg)	60 mg x 1 o 30 mg x 1**	60 mg x 1 o 30 mg x 1**
Dabigatran	EBPM/fondaparinux (almeno 5 gg)	150 mg x 2 o 110 mg x 2***	150 mg x 2 o 110 mg x 2***
Warfarin	EBPM/fondaparinux (almeno 5 gg)	secondo INR 2-3	secondo INR 2-3

*basso rischio di recidiva. **almeno uno di CICr 30-50 ml/min, peso < 60 Kg, concomitante uso di verapamili, chinidina, dronedarone, claritromicina). ***se età > 80 anni, CICr 30-50 ml/min, uso concomitante di verapamili o antiaggreganti)

Figura 14. Dosaggi approvati per EBPM, Fondaparinux, DOAC e AVK

Ad oggi la terapia anticoagulante orale di scelta in fase acuta/lungo termine (cioè dalla diagnosi ai primi 3 – 6 mesi) è rappresentata dai DOACs, con particolare

attenzione alla valutazione della persistenza terapeutica guidata dalle comorbidità del paziente. La terapia con farmaci AVK, che rappresenta una possibile alternativa, dovrebbe essere riservata a pazienti con EP non associata a neoplasia che presentano insufficienza renale severa oppure moderata – severa (con clearance della creatinina misurata mediante formula Cockcroft Gault, **figura 15**).

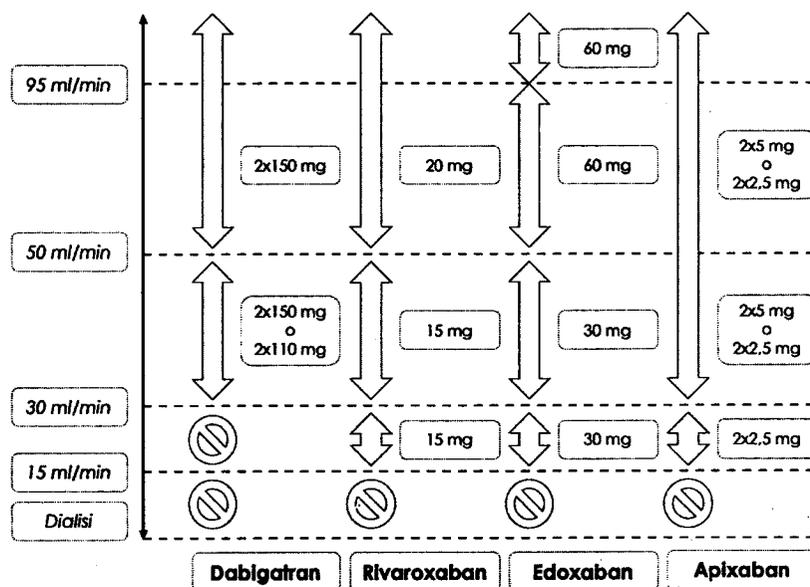


Figura 15. Dosaggi approvati dei DOAC in base al filtrato glomerulare.

6.4 Follow-up

In tutti i pazienti dimessi con diagnosi di EP, indipendentemente dal profilo di rischio, è auspicabile definire se l'episodio è provocato (fattori di rischio transitori maggiori o minori, fattori di rischio persistenti secondo indicazioni ISTH) o non provocato (**figura 16**).

Correlate alla trombosi	Correlate al paziente
Evento non provocato	Sesso maschile
Non legato a evento transitorio (intervento chirurgico)	Cancro attivo
Trombosi prossimale versus distale	Sindrome antifosfolipidi
Embolia Polmonare	Alterazioni ereditarie trombofiliche
Presenza di residuo trombotico venoso	Gravidanza e Puerperio
Persistente disfunzione ventricolare destra	Terapie ormonali
	Obesità
	Presenza di filtro cavale
	Policitemia vera o Trombocitemia essenziale

Figura 16. Principali fattori di rischio di recidiva tromboembolica venosa

Inoltre in tutti i pazienti dimessi con diagnosi di EP si raccomanda di esprimere, al momento della dimissione ospedaliera, l'eventuale eziologia e la classe di rischio secondo le più recenti linee guida ESC.

Si ricorda, inoltre, che trombofilia severa è rappresentata da:

- sindrome da anticorpi antifosfolipidi (tripla positività > doppia positività > singola positività) confermata dopo 12 settimane;
- mutazione omozigote di fattore II (gene della protrombina) o fattore V Leiden;
- contemporanea doppia eterozigosi fattore II e fattore V Leiden;
- deficit di proteina C o deficit di proteina S o deficit di AT.

Si raccomanda screening per trombofilia solo nel paziente con EP non provocata e con età inferiore a 60 anni. Nel paziente con EP non provocata può essere preso in considerazione screening per neoplasia occulta che generalmente può essere eseguito in regime ambulatoriale. Il setting assistenziale più appropriato per il follow-up del paziente con EP è quello ambulatoriale preferibilmente presso l'Ambulatorio di Malattie del Circolo polmonare (dove presente) oppure presso altro ambulatorio specialistico (cardiologico o internistico/geriatrico). Ad ogni visita di follow-up verrà seguito il modello ABCDEF e registrati i seguenti punti, specie se il paziente assume DOACs:

- A. Eventi embolici
- B. Sanguinamenti
- C. Clearance della Creatinina
- D. Farmaci concomitanti
- E. Esame fisico
- F. Programmare successivo follow-up

Nel follow-up sono compresi

- Controlli elettrocardiografici ed ecocardiografici. Questi esami, oltre a valutare l'andamento clinico e la risposta al trattamento, permetteranno di rivalutare la stratificazione prognostica e, pertanto, prendere decisioni appropriate sulla prosecuzione o sospensione del trattamento anticoagulante. In particolare può essere utile sospettare la presenza di ipertensione polmonare post-embolica.
- Dosaggio D Dimero (dopo sospensione DOAC o AVK)
- Screening per trombofilia e neoplasia occulta.

- Nel paziente in trattamento con DOACs si raccomanda l'esecuzione di emocromo e creatinina ogni 3 – 6 mesi (in funzione della comorbidità del paziente). Nel paziente che assume AVK sarà necessario il controllo routinario dell'INR.

In caso di controindicazione assoluta al trattamento anticoagulante si suggerisce il posizionamento di filtro cavale rimuovibile. Una volta risolta la controindicazione al trattamento anticoagulante si suggerisce la ripresa della terapia anticoagulante e, se possibile, la rimozione del filtro. Si raccomanda che tutti i pazienti con episodi di EP siano rivalutati non più tardi del 6° mese (in casi selezionati al 12° mese) per decidere su sospensione o prosecuzione del trattamento anticoagulante. A tal riguardo è opportuno precisare che:

- la recidiva embolica avviene indipendentemente dal timing di sospensione della terapia anticoagulante;
- embolia polmonare e TVP prossimale recidivano più frequentemente rispetto alla TVP distale;
- la recidiva embolica è congruente con la sede del primo evento (l'EP recidiva più spesso con EP, la TVP con TVP);
- i maschi con TEV non provocato hanno un rischio di recidiva annuale del 13%, nettamente superiore al sesso femminile;
- le donne che sviluppano TEV durante terapia con estroprogestinici, una volta sospesa questa terapia hanno un rischio di recidiva paragonabile al TEV provocato da fattore di rischio transitorio minore;
- il rischio di recidiva è nettamente superiore nei pazienti che hanno D-Dimero positivo dopo un mese dalla sospensione della terapia anticoagulante ed ancor di più se il D-Dimero è positivo anche al terzo mese successivo alla sospensione;
- un paziente risulta a rischio elevato di recidiva se ha una probabilità di recidiva maggiore del 5% a 1 anno e del 15% a 5 anni;
- un paziente risulta ad elevato rischio emorragico se ha una probabilità di emorragia maggiore superiore al 6% all'anno (**Figura 17**).

Fattori di rischio (FdR)		0 FdR	1 FdR	≥ 2 FdR
Età > 65 anni	Anticoagulazione 0-3 mesi			
Anemia e/o Precedente sanguinamento	Rischio basale (%)	0.6	1.2	4.8
Insufficienza renale e/o epatica	Rischio additivo (%)	1	2	8
Cancro e/o Trombocitopenia	Rischio totale (%)	1.6	3.2	12.8
Precedente stroke e/o diabete				
Comorbidità e/o scarsa aderenza terapeutica	Anticoagulazione > 3 mesi			
Chirurgia recente	Rischio basale (% / anno)	0.3	0.6	≥ 2.5
Cadute frequenti	Rischio additivo (% / anno)	0.5	1	≥ 4
Abuso di alcool e/o terapia con FANS	Rischio totale (% / anno)	0.8	1.6	≥ 6.5

Figura 17. Stima del rischio emorragico

La durata ottimale della terapia anticoagulante in un paziente con EP provocata ed associata a fattori di rischio transitori è di 3 – 6 mesi, successivamente, se il fattore di rischio è rimosso la terapia può essere sospesa a meno che sussistano condizioni che rendano la sospensione non prudente (il paziente ha avuto EP ad alto rischio, è presente ipertensione polmonare all'ecocardiogramma, persiste residuo trombotico > 4 mm, è presente sindrome post-flebitica). Il timing ottimale per l'esecuzione della misurazione del residuo trombotico all'ecocolordoppler venoso degli arti inferiori è generalmente il terzo mese. Nel paziente con TVP che presenta persistenza del residuo trombotico > 4 mm, la terapia anticoagulante dovrebbe essere proseguita per almeno 12 mesi¹⁸. Nel paziente con EP non provocato il rischio di recidiva a 10 anni dopo sospensione della terapia anticoagulante è del 50%. Tale rischio è maggiore nei primi mesi/anni, poi decresce progressivamente. Il rischio di emorragia maggiore associata alla terapia anticoagulante è costante con un valore del 1-3% / anno. Quindi è fondamentale effettuare una stima del rischio di recidiva e del rischio emorragico associato alla prosecuzione della terapia anticoagulante. In generale, il paziente ad alto rischio di recidiva e basso-moderato rischio di sanguinamento dovrebbe proseguire il trattamento anticoagulante. Sono da considerarsi pazienti con EP non provocata ad alto rischio di recidiva:

- sesso maschile (indipendentemente dall'età)
- D-Dimero positivo dopo 1-3 mesi dalla sospensione del trattamento
- EP e/o TVP prossimale
- sindrome post-flebitica

- Donne con età > 65 anni
- Donne obese
- Trombofilia severa (Anticorpi antifosfolipidi, mutazione omozigote di fattore II o fattore V, doppia eterozigosi fattore II e fattore V, deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di AT)

Il paziente a basso rischio di recidiva ed alto rischio di sanguinamento dovrebbe essere valutato caso per caso nella prosecuzione del trattamento. Se il paziente ha un bilancio sfavorevole in termini di sanguinamento la terapia dovrebbe essere sospesa, in accordo con il paziente. Qualora venga presa la decisione di sospendere la terapia anticoagulante si suggerisce di effettuare dosaggio del D-Dimero durante terapia anticoagulante e dopo 1 mese e 3 mesi dalla sospensione del trattamento. In caso di D-Dimero positivo già durante trattamento si suggerisce di proseguire la terapia anticoagulante. In caso di D-Dimero negativo (secondo definizione per età) a 1 e 3 mesi si proseguirà senza trattamento anticoagulante (rischio di recidiva a 1 anno del 3% nello studio DULCIS, quindi inferiore al 5%/anno). Qualora il D-Dimero risulti positivo a 1 o 3 mesi la terapia anticoagulante dovrebbe essere ripresa (secondo studio DULCIS chi non riprende terapia ha rischio di recidiva a 1 anno del 9% circa, chi la riprende dello 0.7% a 1 anno). Il paziente con secondo episodio di EP non provocato dovrebbe effettuare terapia anticoagulante a tempo indefinito. Nella scelta della terapia anticoagulante nella fase di estensione si suggerisce di preferire l'utilizzo di farmaci anticoagulanti orali al dosaggio che ha dimostrato efficacia nella prevenzione delle recidive e sicurezza pari al placebo (Rivaroxaban al dosaggio di 10 mg, apixaban al dosaggio di 2.5 mg x 2).

6.4.1 Iperensione polmonare cronica tromboembolica

L'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (IPCTE) è una forma di ipertensione polmonare causata dall'ostruzione prolungata dell'albero vascolare polmonare da parte di materiale trombotico. Con l'evolvere della patologia si ha una crescita delle resistenze vascolari polmonari con conseguente aumento della pressione polmonare e rischio di scompenso cardiaco ventricolare destro. L'endoarterectomia polmonare è una procedura chirurgica potenzialmente curativa, tuttavia il 17-31% dei pazienti operati sviluppano una ipertensione

polmonare persistente e ricorrente nonostante i successi iniziali della procedura. L'IPCTE rappresenta, come è noto, una possibile complicanza dei pazienti con pregressa EP.

Pazienti a rischio di IPCTE sono:

- Pazienti che alla dimissione (o entro 5-7 giorni dalla dimissione) presentano ad un ecocardiogramma una disfunzione ventricolare destra o gradiente $Vdx/Adx > 30$ mmHg.
- Pazienti con persistenza di dispnea per sforzi lievi moderati ed alterazioni ecocardiografiche tipiche.

Nei pazienti a rischio di sviluppare IPCTE è opportuno eseguire un ecocardiogramma entro 3 – 6 mesi dalla dimissione. In caso di paziente con persistenza di sintomatologia potrebbe essere utile anticipare tale esame entro il 1° mese. È opportuno ricordare che è possibile sospettare IPCTE dopo 3 mesi di anticoagulazione ottimale, dopo riscontro di difetti di perfusione polmonare mediante scintigrafia polmonare e dopo conferma di aumentate pressioni e resistenze vascolari polmonari mediante cateterismo cardiaco destro (**figura 18**).

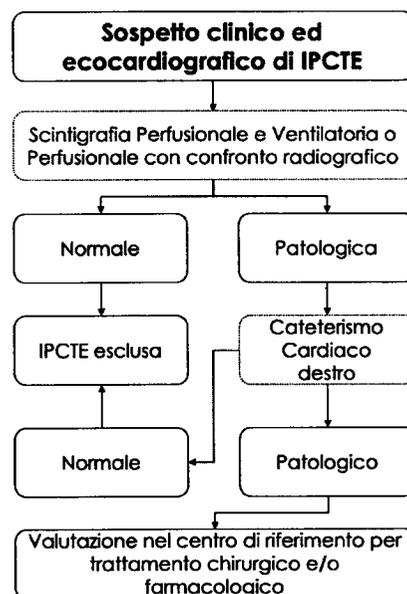


Figura 18. Algoritmo diagnostico semplificato per sospetta IPCTE

In caso di sospetto o rilievo di IPCTE nel follow-up, il paziente dovrà essere avviato presso l'ambulatorio di diagnosi e cura delle malattie del circolo polmonare dell'Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio" di Catanzaro, per la diagnosi definitiva ed il corretto iter terapeutico.

27

7.0 Setting particolari

7.1 Gravidanza

L'incidenza di EP durante la gravidanza varia tra 0.3 e 1 per 1000 parti¹⁹. Il rischio di EP è più elevato nel periodo post-partum, soprattutto dopo un parto cesareo. Le caratteristiche cliniche dell'EP non differiscono nella donna gravida rispetto alla non gravida²⁰. Per quanto riguarda la donna in gravidanza è bene sempre eseguire una diagnostica ecografica estesa (ecocardiogramma, CUS e ecografia toracica). Nel caso la diagnosi rimanga indeterminata è bene ricorrere ad una discussione collegiale del caso coinvolgendo oltre allo specialista di riferimento (medico d'Urgenza o Internista) anche il ginecologo, il radiologo, il cardiologo e rianimatore per decidere la migliore strategia diagnostico-terapeutico, non dimenticando che in caso di sospetto fondato sia indicato comunque iniziare terapia con EBPM a dosaggio anticoagulante, mentre gli AVK non sono raccomandati soprattutto durante il primo e il terzo trimestre. Le ultime linee guida ESC suggeriscono di utilizzare la scintigrafia di perfusione per il basso dosaggio di radiazioni al feto (<0.01 mSv) e al seno materno (**figura 19**), anche se tutti i presidi diagnostici, compresa la TC, possono essere usati senza un rischio significativo per il feto.

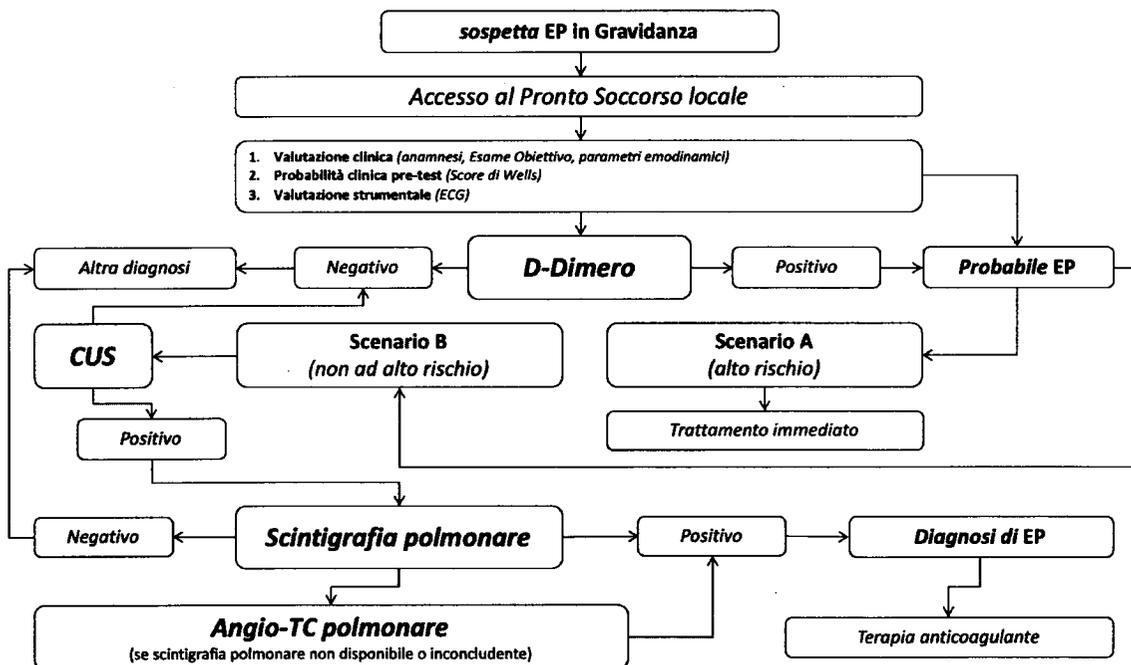


Figura 19. Algoritmo diagnostico semplificato per sospetta EP in gravidanza

7.2 Cancro

Esiste una stretta correlazione tra cancro e TEV. I pazienti con tumore maligno hanno un rischio di eventi TEV da 4 a 6 volte maggiore rispetto ai controlli, mentre il rischio di recidiva è di 3 volte maggiore; un evento TEV si verifica nel 20% dei pazienti con cancro, mentre in pazienti con TEV, dai dati del registro RIETE²¹, un cancro era presente nel 20% dei casi²²; inoltre, il TEV è un fattore prognostico negativo nei pazienti con cancro²³. Nel paziente con neoplasia il trattamento di scelta per 3 – 6 mesi è con EBPM (Daltaparina o Enoxaparina)²⁴ o Fondaparinux²⁵. Il rischio di recidiva dopo sospensione del trattamento anticoagulante in pazienti con tromboembolismo venoso associato a neoplasia è così elevato (circa 10% all'anno) da richiedere un trattamento esteso, nonostante l'elevato rischio emorragico²⁶. In questi pazienti, le eparine a basso peso molecolare sono risultate più efficaci e parimenti sicure degli antagonisti della vitamina K. I dati di efficacia e sicurezza con gli anticoagulanti orali diretti in questi pazienti sono limitati. Pertanto, dopo 3 – 6 mesi dovrebbe essere valutato il passaggio a terapia anticoagulante orale. Attualmente, in base ad alcuni studi scientifici, i cui risultati appaiono molto promettenti, dopo la prima fase di terapia con EBPM o fondaparinux, potrebbe essere preso in considerazione l'uso dei DOACs anche in questa particolare categoria di pazienti nel paziente oncologico²⁷. Sarà, comunque, necessario fare un'attenta valutazione del bilancio tra rischio emorragico e rischio trombotico caso per caso, nel singolo paziente²⁸. Qualora venga proseguita terapia con EBPM, si suggerisce riduzione del dosaggio al 70% della dose. Non ci sono invece evidenze per la riduzione del dosaggio con Fondaparinux.

8.0 Bibliografia

- ¹ Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379:1835-46.
- ² Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*. 2016 Jan;115(2):399-405.
- ³ Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. 2013 Jul 2;347:f3368.
- ⁴ D'Agostino C, Zoncin P, Enea I, Gulizia MM, Ageno W, Agostoni P, Azzarito M, Becattini C, Bongarzone A, Bux F, Casazza F, Corrieri N, D'Alto M, D'Amato N, D'Armini AM, De Natale MG, Di Minno G, Favretto G, Filippi L, Grazioli V, Palareti G, Pesavento R, Roncon L, Scelsi L, Tufano A. Position paper ANMCO: Raccomandazioni per il follow-up del paziente con tromboembolia polmonare. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Sep;17(9 Suppl 1):68S-109
- ⁵ Enea I, Roncon L, Gulizia MM, Azzarito M, Becattini C, Bongarzone A, Casazza F, Cuccia C, D'Agostino C, Rugolotto M, Vatrano M, Vinci E, Fenaroli P, Fornigli D, Silvestri P, Nardi F, Vedovati MC, Scherillo M. ANMCO position paper: Use of new oral anticoagulants for the treatment and prevention of pulmonary thromboembolism. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Sep;17(9 Suppl 1):29S-67
- ⁶ Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
- ⁷ Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
- ⁸ Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- ⁹ Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699-708.
- ¹⁰ Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017 Mar 30;376(13):1211-1222.
- ¹¹ Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, Batson S. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Aug 3;11(8):e0160064.
- ¹² Stojanovska J, Carlos RC, Kocher KE, et al. CT Pulmonary angiography: using decision rules in the emergency department. *J Am Coll Radiol* 2015;12:1023-9.
- ¹³ Carrier M, Righini M, Djurabi RK, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101:886-92).
- ¹⁴ Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: a narrative review. *Eur J Intern Med* 2009;20:441-6.
- ¹⁵ Righini M, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels and pulmonary embolism – reply. *JAMA* 2014;312:557).

-
- ¹⁶ Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Plewa MC, Richman PB, O'Neil BJ, Nordenholz K.J. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *Thromb Haemost.* 2008 May;6(5):772-80.
- ¹⁷ Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008;6:772-80.
- ¹⁸ Palareti G, Cosmi B, Antonucci E, Legnani C, Erba N, Ghirarduzzi A, Poli D, Testa S, Tosetto A, Pengo V, Prandoni P; DULCIS investigators. Duration of anticoagulation after isolated pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1429-35.
- ¹⁹ Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18: 345-70.
- ²⁰ Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170-5.
- ²¹ Tafur AJI, Caprini JA, Cote L, Trujillo-Santos J, Del Toro J, Garcia-Bragado F, Tolosa C, Barillari G, Visona A, Monreal M; RIETE Investigators. Predictors of active cancer thromboembolic outcomes. RIETE experience of the Khorana score in cancer-associated thrombosis. *Thromb Haemost.* 2017 Jun 2;117(6):1192-1198
- ²² Monreal M, Falga C, Valdes M, et al.; RIETE Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1950-6.
- ²³ Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Throm Res* 2015;135:777-81.
- ²⁴ Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- ²⁵ Büller HR1, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW; Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003 Oct 30;349(18):1695-702.
- ²⁶ Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8
- ²⁷ Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):615-624.
- ²⁸ Parrini I, Bisceglia I. Quali prospettive nel trattamento del tromboembolismo venoso dopo i risultati dello studio Hokusai-VTE Cancer? *G Ital Cardiol* 2018;19(6):333-338

