

La terapia dell'embolia polmonare

Gianbeppe Giordano

Cardioanestesia e Terapia Intensiva - Hesperia Hospital Modena

Riassunto

L'embolia polmonare (PE) e la trombosi venosa profonda (TVP) sono due componenti della stessa patologia. La PE può essere rappresentata da uno spettro di sindromi che vanno dal dolore pleurico, causato da piccoli emboli periferici, ad embolie massive con shock cardiogeno ed arresto cardiaco.

La terapia precoce ed aggressiva può ridurre il rischio di morte, ma i pazienti trattati per la PE hanno quattro volte il rischio di recidiva mortale nell'anno, rispetto ai pazienti trattati per TVP (1.5% vs 0.4%); ciò spiega l'importanza della terapia a lungo termine e della profilassi secondaria.

Le recenti linee guida della American College of Chest Physicians e della European Society of Cardiology non hanno mutato l'impostazione generale della terapia della PE; in queste linee guida, però, la somministrazione di Trombolitici non più limitata alle forme massive, con grave compromissione emodinamica, viene suggerita in pazienti ad alto rischio, senza ipotensione, ma a bassa probabilità di sanguinamento.

Summary

Pulmonary embolism (PE) and deep venous thrombosis (TVP) are the two components of the same disease. PE represents a spectrum of syndromes ranging from small peripheral emboli, causing pleuritic pain to massive PE resulting in cardiogenic shock or cardiac arrest.

Early and aggressive treatment can reduce the risk of death, but patients treated for acute pulmonary embolism appear to be almost four times as likely to die of recurrent thromboembolism in the next year as patients treated for TVP (rate of death, 1.5% vs 0.4%). This explains the importance of long term therapy and secondary prophylaxis.

Recent American College of Chest Physicians and European Society of Cardiology guidelines didn't change the general meaning of PE management, but the thrombolytic agents administration is not more restricted to massive PE, with hemodynamic compromise. In these guidelines they suggest thrombolytic therapy in selected high risk patients, without hypotension, who are judged to have a low risk of bleeding.

Parole chiave: Embolia polmonare, Trombosi venosa profonda, Terapia trombolitica

Key words: Pulmonary embolism, Deep venous thrombosis, Thrombolytic therapy

L'embolia polmonare (PE) è una sindrome caratterizzata da comparsa improvvisa, non prevedibile, di diagnosi difficile. Il trattamento ne può ridurre il rischio di mortalità (30% vs. 2-8%) ed una adeguata profilassi primaria può essere altrettanto efficace¹. I possibili fattori eziologici sono riassunti nella **Tab. 1**. Circa l'80% dei pazienti con PE presentano trombosi profonda degli arti inferiori. D'altro canto, la PE compare in circa il 50% dei pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) prossimale. È sindrome ubiquitaria, dipendendo nella sua genesi da fattori di rischio riconosciuti (ereditari, acquisiti, di probabilità), che conducono alla formazione del trombo, a cui segue frammentazione e migrazione^{2, 3, 4}. L'incidenza della PE è molto importante, solo negli Stati Uniti sono 1:1000 pazienti ospedalizzati³,

0,4:1000 pazienti secondo altre fonti². In Italia (2001) 1:1000 PE, 0,6:1000 TVP, con una prevalenza di autopsie del 10-12%⁵. Sono particolarmente a rischio i pazienti ospedalizzati principalmente dell'area medica, tra questi quelli con PE sintomatica, con più di 75 anni, immobilizzati per causa neurologica o con malattia cancerosa^{2, 6}.

La diagnosi e la conseguente stratificazione del rischio identificano 3 categorie, riviste nelle recentissime linee guide della Società Europea di Cardiologia (ESC)²:

- PE non massiva (Rischio di morte < 4%) o secondo ESC "Non-high-risk" PE;
- PE sub-massiva (Rischio di morte 5-15%) o secondo ESC "Intermediate-risk" PE;
- PE massiva (Rischio di morte 20-50%) o secondo ESC "High-risk" PE.



Fattori ereditari	Fattori acquisiti	Fattori di probabilità
<ul style="list-style-type: none"> - Deficit antitrombina III - Deficit proteina C - Deficit proteina S - Fattore V Leyden - Resistenza alla Proteina C att senza fattore Leyden - Disfibrinogenemia - Deficit Plasminogeno 	<ul style="list-style-type: none"> - Mobilità ridotta - Età avanzata (> 75 aa) - Cancro - Malattia medica acuta - Chirurgia maggiore - Trauma - Lesioni midollo spinale - Gravidanza e postpartum - Policitemia vera - Sindrome anticorpi antifosfolipidi - Contraccettivi - Tp sostitutiva ormonale - Eparina-HIT - Chemioterapia, Obesità - Posizionamento CVC - Uso di Immobilizzatori 	<ul style="list-style-type: none"> - Livelli elevati di Lipoproteina a - Bassi livelli di Tissue factor-pathway inhibitor - Livelli elevati di Omocisteina, fattore VIII, IX e XI, Fibrinogeno, Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor

Tab. 1

La regola generale che ci dovrà guidare sarà:

- l'obbligo della diagnosi e della stratificazione del rischio;
- il rischio della procedura e dei suoi costi;
- il rischio del trattamento.

Fisiopatologia

L'ostruzione anatomica certamente è la più importante causa delle alterazioni fisiologiche, ma anche il rilascio di sostanze ed agenti bronco-attivi (per esempio serotonina dalle piastrine) conduce ad alterazioni significative del rapporto ventilazione-perfusione. Quando, per il carico emboligeno e l'azione degli agenti bronco-attivi, aumenta la resistenza all'efflusso ventricolare destro, lo stesso ventricolo può dilatarsi

e andare progressivamente incontro a disfunzione e ischemia⁷. La funzione ventricolare destra viene determinata dalla sua contrattilità, prima e dopo il

carico. In sistole le alte pressioni a sinistra fanno protrudere il setto nella cavità destra (Interdipendenza ventricolare). Il ventricolo destro si adatta male al carico di pressione, la parete sottile e la circolazione polmonare compliante permettono la salita delle pressioni, la mancanza di un'attività contrattile efficace, unita al carico crescente, porterà il ventricolo a dilatarsi e diventare ischemico. Un ventricolo destro normale può non essere in grado di "gestire" una pressione media polmonare di 40 mmHg⁸. L'aumento del volume ventricolare destro modificherà i gradienti trasversali con l'inversione dell'interdipendenza ventricolare (intrusione del setto ventricolare destro nel-

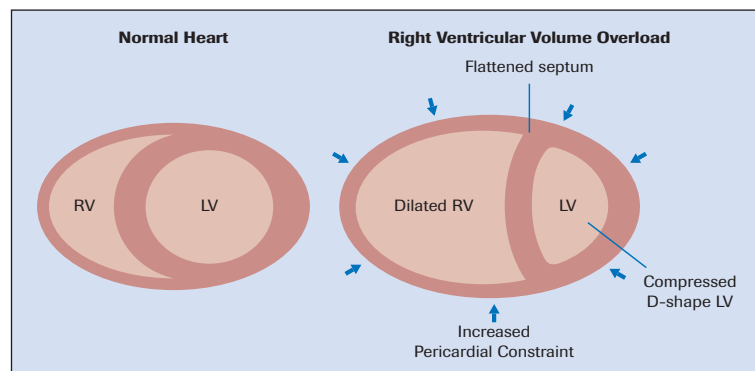


Fig. 1 - Modificazioni della geometria ventricolare nell'embolia polmonare.

la camera ventricolare sinistra), e porterà ad aumento della pressione pericardica, con costrizione del ventricolo sinistro (modificazione della geometria ventricolare) (Fig. 1). Si avrà riduzione dell'output sinistro e della portata sistemica. Si innescherà a questo punto un

meccanismo a spirale, dove l'aumento delle richieste di ossigeno (da parte del ventricolo destro sofferente) si abbinerà ad una contemporanea riduzione del-

la perfusione periferica e coronarica, e ciò peggiorerà la disfunzione ventricolare destra, l'ischemia e l'ipoperfusione^{7, 8, 9} (Fig. 2).

Terapia di supporto cardiovascolare e polmonare

La terapia di supporto è necessaria nei pazienti con PE confermata o sospetta che si presentino con instabilità emodinamica o shock.

Il cosiddetto "challenge" di riempimento non è sempre consigliato, molti autori sono concordi nel ritenere le pressioni venose centrali (PVC) tra 12-15

mmHg un cut-off valido^{8, 9, 10}. Anche se i pazienti con insufficienza ventricolare destra appaiono spesso pre-load dipendenti, l'ulteriore carico può solo sovradistendere il ventricolo destro con effetti deleteri.

L'utilità del carico può dipendere dalla funzione cardiovascolare di base, dal grado di ipertensione polmonare e dallo stato volemico. Si può iniziare una pro-

va di carico (massimo 500 ml) in pazienti con scompenso ventricolare destro, in assenza di edema polmonare acuto o di pressioni a destra superiori a 12-15, mmHg, nel qual caso è meglio affidarsi agli inotropi^{3, 8, 9, 11}.

La terapia farmacologica prevede un razionale base:

- **supportare l'attività inotropica biventricolare, incrementando le pressioni di perfusione per evitare ischemia, senza aumentare l'afterload polmonare e/o peggiorare il mis-match ventilazione/perfusione.**

Nei pazienti instabili/in shock potremmo usare inotropi e/o vasocostrittori; attualmente il maggiore interesse è per l'associazione Dobutamina-Noradrenalina e per

l'Adrenalina da sola (il farmaco più usato nei pazienti in shock)². Esistono dati incoraggianti per l'uso del Levosimendan, il quale grazie al suo inotropismo potrebbe riattivare l'accoppiamento ventricolo destro-a-

polmonare, ma sono report sperimentali^{2, 8}. Molti lavori validano l'uso della Dopamina e della Dobutamina; la loro somministrazione può essere considerata nelle forme a basso indice cardiaco ma con valori pressori mantenuti².

L'Ossido Nitrico è l'unico vasodilatatore che presenti dati concordi sulla sua utilità (emodinamica e scambio di gas), ma non vi sono dati chiari sull'outcome^{3, 7, 8, 9, 10, 11}.

- **Mantenere per quanto possibile il ritmo sinusale (Amiodarone, Digitale, cardioversione est.).**

- **Evitare acidosi, ipossia, ipercapnia, tutte situazioni che peggiorano la vasocostrizione polmonare.**

- **Terapia respiratoria**

Quando è necessario istituire una ventilazione meccanica, questa dovrà avere:

- **pressioni intrapolmonari non > a 28-30 cm/H₂O;**

- **PEEP ottimale (evitare intrappolamento gas, non espirazioni prolungate);**

- **non PEEP intrinseca;**

- **bassi volumi (6 ml/kg) e frequenze adeguate (non sovradistensione polmonare)^{8, 9, 10, 12, 13}.**

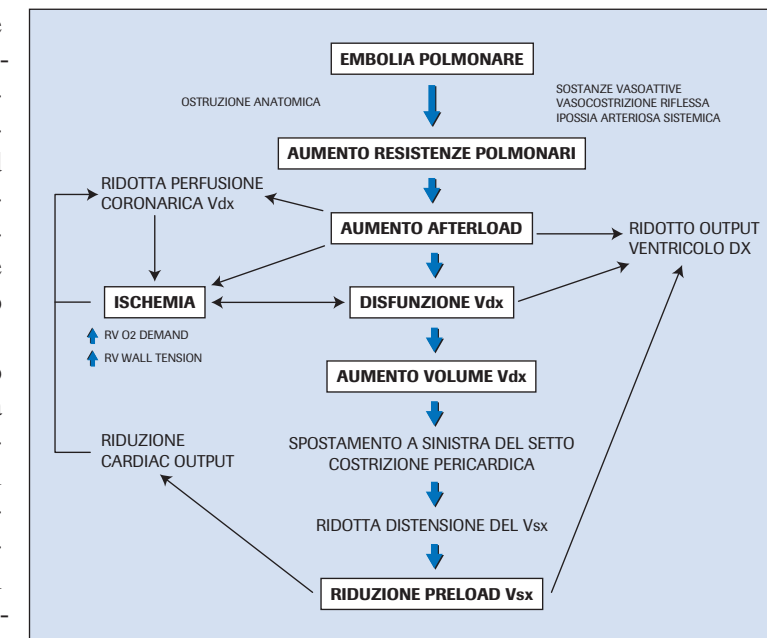


Fig. 2 - Fisiopatologia cardiovascolare nell'embolia polmonare.

La terapia farmacologica prevede un razionale base:

- **supportare l'attività inotropica biventricolare, incrementando le pressioni di perfusione per evitare ischemia, senza aumentare l'afterload polmonare e/o peggiorare il mis-match ventilazione/perfusione.**

Viellard Baron ha dimostrato che l'incidenza del cuore polmonare acuto si riduce (61% → 25%), modificando la strategia ventilatoria (riduzione auto peep e riduzione sovradistensione alveolare)¹³. Altri autori hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare destra correla con l'outcome, se la pressione intra polmonare è > a 30 cm/H₂O o si fa uso di peep elevate¹¹.

Viellard Baron ha dimostrato che l'incidenza del cuore polmonare acuto si riduce (61% → 25%), modificando la strategia ventilatoria (riduzione auto peep e riduzione sovradistensione alveolare)¹³. Altri autori hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare destra correla con l'outcome, se la pressione intra polmonare è > a 30 cm/H₂O o si fa uso di peep elevate¹¹.

Viellard Baron ha dimostrato che l'incidenza del cuore polmonare acuto si riduce (61% → 25%), modificando la strategia ventilatoria (riduzione auto peep e riduzione sovradistensione alveolare)¹³. Altri autori hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare destra correla con l'outcome, se la pressione intra polmonare è > a 30 cm/H₂O o si fa uso di peep elevate¹¹.

Viellard Baron ha dimostrato che l'incidenza del cuore polmonare acuto si riduce (61% → 25%), modificando la strategia ventilatoria (riduzione auto peep e riduzione sovradistensione alveolare)¹³. Altri autori hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare destra correla con l'outcome, se la pressione intra polmonare è > a 30 cm/H₂O o si fa uso di peep elevate¹¹.

Viellard Baron ha dimostrato che l'incidenza del cuore polmonare acuto si riduce (61% → 25%), modificando la strategia ventilatoria (riduzione auto peep e riduzione sovradistensione alveolare)¹³. Altri autori hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare destra correla con l'outcome, se la pressione intra polmonare è > a 30 cm/H₂O o si fa uso di peep elevate¹¹.

Viellard Baron ha dimostrato che l'incidenza del cuore polmonare acuto si riduce (61% → 25%), modificando la strategia ventilatoria (riduzione auto peep e riduzione sovradistensione alveolare)¹³. Altri autori hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare destra correla con l'outcome, se la pressione intra polmonare è > a 30 cm/H₂O o si fa uso di peep elevate¹¹.

La pressione di distensione polmonare regola ed influenza l'apertura della valvola polmonare. Maggiore è il volume corrente, maggiore l'impedenza, più grande il lavoro cardiaco. La pressione pleurica si trasmette al ventricolo attraverso il pericardio che nella PE lo avvolge, costringe e ne limita la distensione. Maggiore la pressione pleurica maggiore il preload necessario per mantenere un dato volume telediastolico ventricolare destro¹².

Trattamento anticoagulante

La base fondamentale del trattamento della PE è il trattamento anticoagulante. Questo, se non controindicato, può essere effettuato in tutti i pazienti, con questi criteri generali^{1, 2, 3} (Fig. 3):

PE Non massiva
Pazienti stabili, rischio basso

Eparine a basso peso molecolare (LMWH), Eparina non frazionata (NFH) o Penta-saccaridici (PTS).

PE Sub massiva
Pazienti stabili ma con rischio intermedio

NFH/LMWH, possibile Trombolisi (T).

PE massiva

Pazienti instabili/shock

Trombolisi e/o embolectomia chirurgica (EC)/embolectomia percutanea (EPC).

La maggior parte dei pazienti che ricevono un trattamento anticoagulante adeguato, sopravvivono. La mortalità della popolazione con PE a 3 mesi è del 15-18%, se è presente shock aumenta di 3-7 volte³. NFH, LMWH, PTS sono i farmaci di prima scelta nella quasi totalità dei pazienti.

L'8^a Conferenza ACCP e le recenti linee guida ESC raccomandano con fermezza (grado 1^a) di **effettuare un trattamento anticoagulante di breve durata in tutti i pazienti con PE confermata**, iniziando il trattamento anche in assenza di "immagini diagnostiche", se il rischio di sanguinamento è basso^{1, 2}. **LMWH, NFH, PTS devono essere continuati per almeno 5 giorni, iniziando dal 1° giorno il trattamento con antagonisti della vitamina K, per arrivare ad una ratio stabile > 2, da almeno 24h¹**.

La NFH è sicuramente la molecola più usata, può essere somministrata in bolo iniziale (80 UI/Kg o

5000 UI) seguita da una infusione continua (18 UI/Kg/hr o 1300 UI/hr). Si monitorizza l'APTT con prelievi ogni 6 ore, per arrivare a valori di APTT 1, 5-2 volte il valore normale. Per venire al valore target nelle 24h riduce il rischio di recidive. Le ultime linee guida ACCP raccomandano di non trattare a boli senza monitoraggio, consigliano di mantenere un APTT che corrisponda a livelli eparinici nel plasma 0.3-0.7 UI/ml, di attività antiX¹.

Nella PE non massiva, tanto l'8^a ACCP

che le linee guida ESC, **raccomandano l'uso di LMWH rispetto alla NFH**, salvo le insufficienze renali gravi, dove è preferibile NFH^{1, 2}.

Nel mondo sono presenti un elevato numero di LMWH; esse sono caratterizzate, rispetto alla NFH, da maggiore biodisponibilità, emivita più lunga, dose-risposta più prevedibile, uso della via sottocutanea, non necessità di monitoraggio, minor rischio di Heparin induced thrombocitopenia (HIT)^{1, 2, 3} (Tab. 2). L'uso delle LMWH nella PE sintomatica viene supportato da numerosi trials randomizzati (Simoneau 1998, Kovacs 2000, Hull 2000, Wells 1998, 2005) e 3 metanalisi (Gould 1999, Adovich 2000, Quinlan

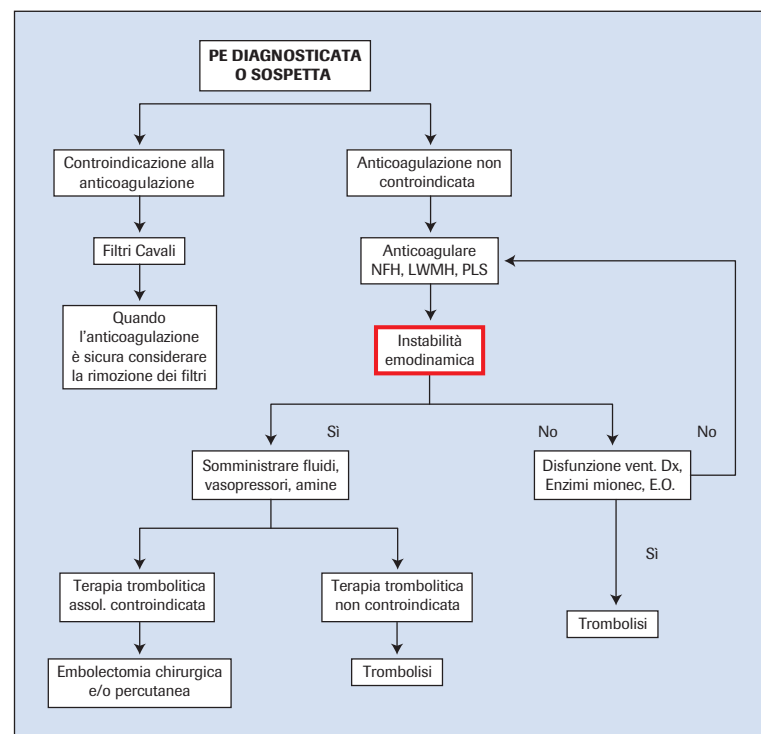


Fig. 3 - Algoritmo per la terapia della PE.

2004), che ne riconoscono efficacia ed effetti collaterali sovrapponibili alla NFH ev, a fronte di maggiore biodisponibilità e facilità d'uso^{1, 2, 3, 4, 14}. Hull, nella sua ultima review, conferma queste conclusioni¹⁴. Afferma la grande efficacia di LMWH nella PE non massiva e ne introduce l'uso anche nei pazienti non ospedalizzati, nel trattamento domiciliare di categorie specifiche di PE. Anche l'8^a Conferenza riconosce la possibilità che un numero importante di pazienti vengano trattati a domicilio, ma al momento esistono solo studi osservazionali¹.

Il monitoraggio di LMWH, che si effettua misurando il livello di attività contro il fattore X attivato (anti Xa), avviene in alcune categorie: grandi obesi (> 150 Kg), piccole taglie (< 40 Kg), nelle gravide, nell'insuf-

Tra i Polisaccaridici, ricordiamo Fondaparinux, pentasaccaride sintetico, che si somministra nella terapia della PE a dosi fisse per categorie di peso, una volta al giorno, senza monitoraggio. 5 mg per pesi < 50 Kg, 7.5 mg tra 50 e 100 Kg, 10 mg per pesi > a 100 Kg, riducendo i dosaggi per clearances renali ridotte (da non usare per clearance < 30 ml/min) ed età superiore a 75 aa. Lo studio Matisse (2003)^{1, 3} ne ha

reso valido l'uso nella PE, confrontandolo con NFH e LMWH, ma rimangono dubbi inerenti i costi. Idraparinux è un derivato biotinilato, si somministra per via parenterale una volta la settimana, necessita di monitoraggio anti Xa, è escreto per via renale e la sua attività è reversibile con un antidoto specifico. Lo studio Van Gogh (2007) ha osservato, nel gruppo PE

TERAPIA PE CON LMWH E PTS	
ENOXAPARINA	1 mg/Kg/bid 1,5 mg/Kg/die in US ed alcuni UE
TINZAPARINA	175 UI/Kg/die
NADROPARINA	160 UI/Kg/bid
DELTAPARINA*	200 AntiXa/Kg/die
FONDAPARINUX	5 mg < 50 Kg, 7,5 mg 50-100 Kg, 10 mg > 100 Kg

* TRIALS SPECIFICI NEL TRATTAMENTO DI PE E CANCRO.
Lee AY, Levine MN, Baker RI et al: Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. N Engl J Med 2003; 349: 146-153.

Tab. 2

ANTAGONISTI VITAMINA K (VKA):	<ul style="list-style-type: none"> - Primo episodio, fattori di rischio occasionali*, reversibili → 3 mesi almeno - Primo episodio, fattori di rischio non provocati* → 3 mesi, dopo si rivaluta rapporto rischio sanguinamento/beneficio, se l'assetto coagulativo è buono, meglio 6-12 mesi/indefinito - Secondo episodio a fattori di rischio non provocati → 6-12 m/ind - Asintomatica, riscontro occasionale → 3 mesi
LMWH:	<ul style="list-style-type: none"> - Gravide (controindicazione VKA), intolleranza VKA - Cancro: è dimostrato che LMWH sono più efficaci e sicure rispetto VKA. DELTAPARINA e TINZAPARINA per 3-6 m. La terapia susseguente dipenderà dalla evoluzione della neoplasia e può essere effettuata con LMWH O VKA
<p>* Chirurgia, trauma, gravidanza, terapia estrogenica, malattia non chirurgica. * Precedenti episodi di VTE, trombosi residua prossimale, S. Anticorpi antifosfolipidi, Trombofilia ereditaria (Anticoagulante lupoide, deficit proteina C ed S, omozigoti per f. V Leyden, PTG20210A).</p> <p>Mantenere INR tra 2-3, dopo i 3 mesi si può ridurre la monitoraggio dell'INR^{1, 2}.</p>	

Tab. 3

ficienza renale severa e nelle forme a rapida evoluzione; in questi casi, come detto, è preferibile NFH^{1, 2}.

L'uso di NFH, LMWH, PTS va embricato sin dal 1° giorno con antagonisti della vitamina K (VKA), sino a raggiungere una ratio stabile > 2 da almeno 24 ore.

trattato con Idraparinux, incidenza maggiore di recidive^{1, 3}.

Terapia a lungo termine

I pazienti con PE devono essere anticoagulati per

un lungo periodo, poiché il rischio di estensione sintomatica o di recidiva è molto frequente (20-50%)³. Ecco lo schema proposto dalla 8ª Conferenza e confermato da ESC^{1,2} (Tab. 3).

Terapia trombolitica (T)

Si definisce massiva una PE con instabilità emodinamica/shock; quando sospettata, è essenziale stratificare in tempi brevi il rischio e mettere in atto un piano terapeutico (Terapia Trombolitica). L'uso della T è anche accettato nei pazienti con PE ed ipotensione, senza shock, mentre la somministrazione nelle forme di PE submassiva (con discinesia ventricolare destra) è molto dibattuta. La T potrebbe essere utile in subset con gravissime ipossie, con "Imaging" drammatiche senza alte-

razioni emodinamiche o in DVT molto estese con PE subcritiche^{1,2,4}. Le indicazioni alla T sono estremamente controverse e discusse. Solo le forme con instabilità emodinamica trovano un consenso diffuso (per la riduzione della carica embolica, per il miglioramento della perfusione, per ↓ PAP e ↑ CO, per la regolarizzazione della disfunzione ventricolare destra, per il miglioramento clinico)¹, ma esse rappresentano solo il 3-5% della nostra popolazione. Le recenti raccomandazioni della 8ª Conferenza ACCP hanno in parte rivisto questa impostazione, in base a considerazioni che pongono in risalto uno studio attento del rapporto rischio-beneficio, modificando la valutazione su un modello principalmente "individuale" e analizzando, quindi, caso per caso, il vero rischio emorragico, spesso inferiore ad una trombolisi per un infarto miocardio acuto.

L'analisi degli studi riguardanti T e PE mostra dati sempre molto controversi.

Alcuni trial hanno studiato circa 800 pazienti con PE acuta con risultati concordi nel dimostrare l'effi-

ca della T, ma con poche dimostrazioni statistiche sul piano dell'outcome; 3 metanalisi^{15,16,17} hanno studiato i trials ed evidenziato, nei trattati con T, riduzione della mortalità, nelle recidive e aumento del sanguinamento, senza però validazione statistica. Konstantidines nel MAPPET3¹⁸ (T+NFH vs NFH, studiando la disfunzione ventricolare destra), raggiunge l'endpoint primario (necessità di terapia di supporto) senza avere modificazioni della mortalità e del sanguinamento, ma riceve contemporaneamente critiche dal punto di vista metodologico. Lo studio ICOPER¹⁹ arruolando 2454 pazienti, mostra, con l'uso di T, sanguinamento intracranico (3% con T vs 0.3%) e nessuna variazione di mortalità e morbilità, anche nei pazienti più gravi. Il lavoro non è però randomizzato ed i piccoli numeri di PE massiva (4.5%) inficiano la statistica.

Come detto, l'8ª Conferenza ACCP modifica in parte le precedenti indicazioni, rivolgendo alla PE acuta senza alterazioni emodinamiche una particolare attenzione.

Questi pazienti, considerati quelli a maggior potenziale di rischio, dovrebbero essere studiati in breve tempo in base a: esame fisico, enzimi di mionecrosi, valutazione della funzione e/o della dimensione del ventricolo destro. Successivamente, possono essere avviati ad uno screening rischio/beneficio ed eventualmente alla T.

Le linee guida ESC riconoscono come "Intermediate risk" i pazienti normotensivi con alterazioni ventricolari destre ed enzimi di mionecrosi positivi; in essi la ESC consiglia la terapia trombolitica.

In sommario le raccomandazioni dell'ACCP sono:

- Tutti i pazienti dovrebbero effettuare una stratificazione del rischio.
- Se emodinamicamente compromessi, senza controindicazioni → **Trombolisi**.
- In pazienti a rischio elevato (clinica, enzimi, eco,

Trombolitici per l'embolia polmonare
- Streptokinasi 250.000 UI come carico in 30 minuti, seguito da 100.000 UI/h in 12-24 h
- Urokinasi 4400 UI/Kg come carico in 10 minuti seguito da 4400 UI/Kg/h in 12-24h
- rtPA 100 mg in 2 h oppure 0,6 mg/Kg in 15 minuti (dose massima 50 mg)

Tab. 4

La trombolisi causa fibrinolisi sistemica nel 90% dei pazienti. Meglio usare vie periferiche e brevi periodi di infusione per minor rischio di sanguinamento. Mantenere infusione di NFH in attesa di T. Proseguire terapia con NFH, dopo start T, se aPTT < 80 sec^{1,2}.

Tab. 5

parte le precedenti indicazioni, rivolgendo alla PE acuta senza alterazioni emodinamiche una particolare attenzione. Questi pazienti, considerati quelli a maggior potenziale di rischio, dovrebbero essere studiati in breve tempo in base a: esame fisico, enzimi di mionecrosi, valutazione della funzione e/o della dimensione del ventricolo destro. Successivamente, possono essere avviati ad uno screening rischio/beneficio ed eventualmente alla T.

tualmente alla T.

Le linee guida ESC riconoscono come "Intermediate risk" i pazienti normotensivi con alterazioni ventricolari destre ed enzimi di mionecrosi positivi; in essi la ESC consiglia la terapia trombolitica.

In sommario le raccomandazioni dell'ACCP sono:

- Tutti i pazienti dovrebbero effettuare una stratificazione del rischio.
- Se emodinamicamente compromessi, senza controindicazioni → **Trombolisi**.
- In pazienti a rischio elevato (clinica, enzimi, eco,

Angiografia Polmonare) senza ipotensione, a basso rischio di sanguinamento, **viene suggerita la Trombolisi (Tab. 4, 5).**

- **La maggior parte dei pazienti non devono effettuare la T (Fig. 3).** Le controindicazioni della terapia trombolitica sono sintetizzate nelle Tab. 6 e 7.

Filtri cavali

Il razionale per l'inserzione di un filtro cavale è trattene ed evitare la migrazione dell'embolo e mantenere pervia la vena cava inferiore(VCI).

Le indicazioni principali sono^{1,2,3}:

- Controindicazioni alla terapia anticoagulante.
- Complicazioni emorragiche da terapia anticoagulante, inefficacia della stessa.
- Embolie ricorrenti in presenza di terapia adeguata.
- In PE massive, nel sospetto che emboli addizionali possano essere letali, se T controindicata.
- Trombi flottanti in VCI o nel distretto iliaco-femorale.

Sono relativamente semplici da inserire ed hanno bassa incidenza di complicazioni (10% precoci; 20-40% tardive)² e sono pervii a distanza nel 98% dei casi (tipo Greenfield)^{1,2,3}.

I filtri sono efficaci nel ridurre l'incidenza di PE, ma la loro presenza aumenta il rischio di recidive di TVP^{19,20}. La loro inserzione non modifica la sopravvivenza totale della popolazione^{20,21}.

Lo studio ICOPER¹⁹ ne ha suggerito l'utilità nella PE massiva, definendoli superiori alla T nella popolazione studiata. Il recente studio RIETE⁶ ne ha proposto l'uso in gruppi di pazienti a rischio.

Esistono "Filtri recuperabili", in caso di necessità transitorie, che possono essere lasciati in loco permanentemente o ritirati terminata la necessità; il riti-

ro può avvenire sotto VKA^{1,2,3}.

L'8ª Conferenza ACCP raccomanda di non effettuare un uso routinario dei filtri, ma li consiglia nelle indicazioni viste sopra e mette in risalto la necessità di effettuare una **terapia anticoagulante** associata, posto non vi siano controindicazioni o che queste cessino¹.

Altre terapie

Le **tecniche percutanee** per gli interventi sulla PE massiva includono^{1,2}:

- **Frammentazione transcateretere;**

→ Frammentazione meccanica con un catetere polmonare;

→ Polverizzazione coagulo con catetere rotante;

→ Effetto Venturi da contraccolpo con cat. Pigtail rotante;

- **Estrazione transcateretere;**

- **Abbinamento di estrazione e contemporanea trombolisi locale.**

L'obiettivo della tecnica è, riducendo la carica embolica, di ridurre il carico sul ventricolo destro e di conseguenza, la di-

sfunzione ventricolare. La frammentazione porta a parziale estrazione e a maggiore migrazione periferica. Queste terapie sono più efficaci sul trombo fresco, entro i 5 giorni dall'evento acuto²².

L'8ª Conferenza ACCP ne limita l'uso a PE con emodinamica molto compromessa, dove la T abbia controindicazioni assolute o non sia attuabile. La metodica richiede team esperti.

L'Embolectomia chirurgica, tecnica di chirurgia classica, ha ripreso vigore negli ultimi anni grazie al miglioramento delle tecniche di perfusione e di protezione d'organo, ma soprattutto grazie alla continua discussione sulla validità della T. L'8ª ACCP ne mantiene l'uso in PE massive molto compromesse, dove la T sia controindicata, ma la sostiene, come

Controindicazioni alla terapia trombolitica
- Stroke emorragico
- Stroke ischemico nei sei mesi precedenti
- Malattia/chirurgia recente intracranica, oculare, vertebrale
- Sanguinamenti maggiori recenti o attivi
- Forme cliniche di maggior rischio di sanguinamento
COMPLICANZA PIÙ TEMIBILE EMATOMA SUBDURALE (3% trial ¹⁹ vs 1,8% ²)

Tab. 6

Controindicazioni alla trombolisi considerate **assolute** come può accadere nell'IMA acuto, possono diventare relative in una PE ad alto rischio².

Tab. 7

intervento combinato, nelle trombosi atriali destre, nella embolia paradossa imminente o nella chiusura di foramen ovale¹. Esistono alcuni trial recenti²³⁻²⁶, che mostrano come l'embolectomia dia risultati soddisfacenti in tutte le forme rescue (shock ed arresto cardiaco), con follow up favorevoli a 36-48 mesi e sopravvivenze rispettivamente dell'83%²³ e dell'76%²⁶. Il lavoro di Digonnet²⁴ sembra aprire frontiere nel trattamento delle forme submassive; quando la T presenta controindicazioni assolute, l'embolectomia chirurgica sembra offrire una valida alternativa. Un team cardiocirurgico esperto è assolutamente necessario.

Situazioni particolari: la gravidanza

Le donne in gravidanza, nel periodo post-partum o che assumono terapia ormonale, sono a rischio di malattia tromboembolica (MTE). Heit nella sua recente survey (2005)²⁷ negli Stati Uniti, valuta il rischio di un primo episodio di MTE 5 volte maggiore nelle donne gravide e nel post-partum; il rischio di PE nello stesso gruppo sale a 15 volte. Anche l'uso di contraccettivi orali incrementa il rischio di MTE da 2-5 volte, mentre la terapia sostitutiva ormonale lo aumenta da 2-4 volte^{27, 3}.

Nelle donne gravide a sospetto/diagnosi di PE, potrebbe essere ideale un approccio non invasivo, senza radiazioni e senza infusioni di farmaci, ma la regola generale ci impone di trattare queste donne con lo stesso approccio iniziale delle altre pazienti per

quanto riguarda l'anticoagulazione, il posizionamento di filtri cavali o l'embolectomia. Sarà la valutazione del rischio, la condizione cardio-respiratoria, il pericolo per la vita a farci optare verso il trattamento Trombolitico; ricordiamo che questi farmaci (eccetto l'Urochinasi di piccole dimensioni), non passano la barriera placentare, ma il loro vero rischio è l'emorragia uterina²⁸. Esistono report che mostrano come la mortalità materna e fetale durante terapia con T sia sovrapponibile a quella nei trattati con cardiocirurgia e circolazione extracorporea²⁹. I VKA sono teratogeni e vanno somministrati solo nel post-partum e durante l'allattamento. NFH e LMWH non passano la barriera placentare, e possono essere usati. Nelle PE non massive, l'approccio prevede LMWH che in previsione del parto possono essere sostituite (in caso di taglio cesareo) con NHF³⁰. Questa, facilmente reversibile, deve essere sospesa 6h prima del parto. In caso di parto spontaneo o indotto ma effettuato con anestesia neuroassiale, proseguire le LMWH, ma sospenderle almeno 12h prima del parto nelle PE con profilassi e 24 ore prima nelle PE in terapia con LWMH. L'anticoagulazione dovrebbe continuare per 6 settimane dopo il parto, o per 3 mesi dopo l'episodio iniziale. Non si hanno al momento dati certi sull'uso dei PTS.

Dal punto di vista farmacologico, è utile ricordare che i vasi uterini hanno solo recettori α , tutti i farmaci a specifica attività α , Noradrenalina, Adrenalina, Fenilefrina, Dopamina ad alte dosi, possono determinare vasocostrizione uterina, riduzione del flusso d'organo e sofferenza fetale²⁸.

Bibliografia

1. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133: 454-545.
2. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J 2008; 29: 2276-2315.
3. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008; 358(10): 1037-1052.
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism. Thorax 2003; 58: 470-484.
5. Task Force sull'Embolia Polmonare, Società Europea di Cardiologia. Linee Guida per la Diagnosi ed il Trattamento dell'Embolia Polmonare Acuta. Ital Heart J Suppl 2001; 2(2): 161-199.
6. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical Predictors for Fatal Pulmonary Embolism in 15520 Patients with Venous Thromboembolism.

- Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica Venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008; 117: 1711-1716.
7. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism, Part II: Treatment and Prophylaxis. Circulation 2006; 114: e42-e47.
 8. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II: Pathophysiology, Clinical Importance and Management of Right Ventricular Failure. Circulation 2008; 117: 1717-1731.
 9. Woods J, Monteiro P, Rhodes A. Right Ventricular Dysfunction. Curr Opin Crit Care; 13: 532-540.
 10. Rubenfire M, Bayram M, Hector-Word Z. Pulmonary Hypertension in Critical Care Setting. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Crit Care Clin 2007; 23: 801-834.
 11. Piazza G, Goldhaber SZ. The Acutely Decompensated Right Ventricle. Chest 2005; 128: 1836-1852.
 12. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right Ventricular Function and Positive Pressure Ventilation in Clinical Practice: From Hemodynamic Subsets to Respirator Settings. Intensive Care Med 2003; 29: 1426.
 13. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, et al. Acute Cor Pulmonale in Acute Respiratory Distress Syndrome Submitted to Protective Veni-

- lation: Incidence, Clinical Implications and Prognosis. Crit Care Med 2001; 29: 1551-1555.
14. Hull RD. Treatment of Pulmonary Embolism: The Use of Low-Molecular-Weight Heparin in the Inpatient and Outpatient Settings. Thromb Haemost 2008; 99: 502-510.
 15. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs Heparin in the Treatment of Pulmonary Embolism. A Clinical Outcome Meta-Analysis. Arch Intern Med 2002; 162: 2537-2541.
 16. Dong B, Jirong Y, Liu G, et al. Thrombolytic Therapy for Pulmonary Embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; vol 2: n. CD004437.
 17. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with Heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials Circulation 2004; 110: 744-749.
 18. Konstantidines S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus Alteplase compared with Heparin alone in patients with submassive embolism N Engl J Med 2002; 347(15): 1143-1150.
 19. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive Pulmonary Embolism. Circulation 2006; 113: 577-582.
 20. The PREPIC Study Group: Eight Year Follow-Up of Patients with Permanent Vena Cava Filters in the Prevention of Pulmonary Embolism. Circulation 2005; 112: 416-422.
 21. Young T, Tang H, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 4: n. CD006212.

22. Schnitz-Rodet T, Janssens U, Duda SH, et al. Massive Pulmonary Embolism: Percutaneous Emergency Treatment by Pigtail Rotation Catheter. J Amer Coll Cardiol 2000; 36: 375-380.
23. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. MOrder Surgical Treatment of Massive Pulmonary Embolism; Results in 47 Consecutive Patients after Rapid Diagnosis and Aggressive Surgical Approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 1018-1023.
24. Digonnet A, Moya-Plana A, Aubert S, et al. Acute Pulmonary Embolism: a Current Surgical Approach. Interact CardioVasc Thorac Surg 2007; 6: 27-29.
25. Van Putte BP, Bantal N, Snijder R, et al. Acute massive pulmonary embolism treated by thrombo-embolectomy using intermittent deep hypothermic circulatory arrest. Interact CardioVasc Thorac Surg 2008; 7: 412-413.
26. Kadner A, Schmidli J, Schoonoff F, et al. Excellent Outcome after Surgical Treatment of Massive Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 136-2: 448-451.
27. Heit JA, Kobbegiv CE, James A, et al. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30 year Population-Based Study. Ann Intern Med 2005; 143: 697-706.
28. Stone S, Morris TA. Pulmonary Embolism and Pregnancy. Crit Care Clin 2004; 20 661-677.
29. Ahearn GS, Hadjihadis D, Govert JA, et al. Massive Pulmonary Embolism during Pregnancy Successfully Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. Arch Intern Med 2002; 162-11: 1221-1227.
30. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. N Engl J Med 2008; 359: 2025-2033.



RICOSTRUIRE PER GUARIRE

Assemblea Pubblica di Farmindustria - L'Aquila, 25 giugno 2009

Il 25 giugno si è tenuta a L'Aquila l'Assemblea Pubblica di Farmindustria. All'evento è stato invitato anche il Presidente della SICOA, prof. Cesare Proto, che ha delegato come osservatore dei lavori il Direttore di Cardiology Science. La scelta de L'Aquila come sede dell'Assemblea, ha espresso un segnale di solidarietà verso una città colpita tragicamente dal terremoto ed un territorio in cui l'industria farmaceutica è fortemente impegnata, poiché oltre 700 Aquilani lavorano negli stabilimenti di produzione e nei laboratori di ricerca di alcune industrie farmaceutiche operanti nella città (Dompé, Sanofi-Aventis, Menarini). L'Assemblea si è accentrata nella relazione del Presidente di Farmindustria, **Sergio Dompé**, che ha sottolineato come dopo meno di un mese dal sisma, le industrie farmaceutiche aquilane avevano già riavviato gli impianti danneggiati. Dompé ha inoltre sottolineato come i lavori dell'Assemblea siano stati ospitati da una tensostruttura donata dalla Farmindustria all'Università de L'Aquila, a testimonianza dei valori ideali che legano impresa del farmaco e sapere scientifico, industria e conoscenza. Molti i temi trattati da Sergio Dompé: fra questi la produzione farmaceutica in Italia, spesso d'eccellenza, che porta ad un export del 53% della produzione, la spesa farmaceutica nel nostro Paese, fra le più basse dei principali paesi europei e la riduzione del 2.4% della spesa farmaceutica convenzionata dal 2001 ad oggi, contro un incremento del 54.6% delle altre spese sanitarie. Come correttivi delle dinamiche politico-economiche che rischiano di compromettere lo sviluppo dell'Industria farmaceutica in Italia, Dompé ha auspicato da parte del Governo una politica del prezzo del Farmaco più corrispondente alle esigenze di nuovi investimenti per l'innovazione e la ricerca farmacologia, un maggior controllo dei costi delle spese ospedaliere, specie nelle Regioni meno "virtuose" e il superamento dei cronici ritardi dei pagamenti da parte dello Stato delle forniture alle Industrie (problema di scottante attualità anche per le strutture ospedaliere accreditate - n.d.r.). Il successivo intervento del Vice Ministro **Ferruccio Fazio**, ha toccato, fra gli altri, temi che interessano da vicino l'impegno culturale ed operativo delle Società Scientifiche che operano sul versante clinico della ricerca farmacologica sul territorio e sull'aggiornamento scientifico del medico. In particolare, Fazio ha sottolineato le necessità della "semplificazione burocratica delle procedure di approvazione di nuovi farmaci", auspicando, ai fini del potenziamento della ricerca, "il ricorso a una rete *certificata* di centri clinici di riferimento". Riteniamo a questo proposito che la SICOA, per la propria propensione alle ricerche osservative sul territorio, in corso e già concluse, possa proporsi come punto di forza di questo sistema continuo di ricerca e di sorveglianza clinica sul farmaco, anche grazie alle garanzie di serietà e di efficienza derivante dall'essere Società "certificata" (vedi l'editoriale di G. Cozzaglio in apertura di questo numero di Cardiology Science). Ciò anche in prospettiva delle ricerche di 4ª fase e di farmacovigilanza, necessarie per una maggiore conoscenza "sul campo" dei farmaci cardiovascolari. L'ultima relazione di **Emma Marcegaglia**, Presidente di Confindustria, ha approfondito le istanze economiche e politiche per un rilancio dell'industria farmaceutica e ha sottolineato con forza l'importanza dei rapporti fra innovazione, ricerca e funzionamento delle Università e la necessità di "investire sui talenti e sulle eccellenze". In conclusione dei lavori il Presidente del Consiglio **Silvio Berlusconi** ha fatto il punto sull'attuale momento economico-politico italiano.