

Utilità della Troponina, dell' ecocardiogramma e di uno score clinico nella stratificazione del rischio in pazienti normotesi con embolia polmonare.

Studio prospettico multicentrico di coorte.

Progetto di studio

A cura di: Carlo Bova e Paolo Prandoni

Introduzione

Il tasso di mortalità dei pazienti trattati per embolia polmonare rimane alto, come dimostrato da due ampi registri multicentrici (1,2), e la necessità di una stratificazione prognostica, in particolare nei pazienti normotesi, è diffusamente sentita.

La disfunzione ventricolare dx, individuata con l' ecocardiogramma transtoracico, si è rilevata un fattore prognostico indipendente, aumentando il rischio di morte in acuto e a tre mesi (1,3), ed è stata usata in pazienti emodinamicamente stabili per identificare quelli che potrebbero trarre vantaggio da una terapia più aggressiva (3,4).

Tuttavia la disfunzione ventricolare dx sembra avere un significato prognostico meno chiaro ed un valore predittivo positivo troppo basso nei pazienti normotesi, cioè il gruppo in cui è essenzialmente avvertita la necessità di una stratificazione del rischio (5).

Le Troponine T e I sono affidabili indicatori di danno miocardio (6,7), con un ruolo ben definito per la stratificazione prognostica nelle sindromi coronariche acute (8,9).

Vari studi hanno investigato il valore prognostico delle troponine T ed I in pazienti con embolia polmonare, mostrando un aumentato rischio di eventi avversi intraospedalieri in pazienti con elevati livelli sierici, così come un alto valore predittivo negativo di quelli normali per decorso sfavorevole (10-16).

Tuttavia l' importanza della stratificazione del rischio con l' uso delle Troponine non è completamente definito. Non è chiaro, infatti, se l' elevato valore predittivo negativo per eventi

avversi è mantenuto dopo la dimissione ospedaliera, o se pazienti con elevati livelli di Troponina ed eventi avversi avrebbero potuto usufruire di una terapia più aggressiva. Inoltre solo un piccolo studio ha focalizzato l'attenzione su pazienti normotesi (12).

Infine, è stato proposto recentemente uno score clinico predittivo del successivo decorso dell'embolia polmonare (17). L'utilità di tale score in una popolazione di soli pazienti emodinamicamente stabili non è tuttavia nota.

Obiettivi dello studio:

- 1) investigare il tasso di eventi avversi nella fase intraospedaliera e a tre mesi di follow-up, in relazione alla negatività o positività dei tre test prognostici summenzionati, in una ampia popolazione di pazienti normotesi con embolia polmonare;
- 2) valutare se i pazienti con test alterati ed eventi avversi intraospedalieri avrebbero potuto essere trattati con una terapia più aggressiva.

Disegno dello studio:

Prospettico, multicentrico, di coorte.

Criteri di inclusione:

Tutti i pazienti consecutivi con diagnosi obiettiva di embolia polmonare.

Criteri di esclusione:

- 1) instabilità emodinamica, definita come una PAS persistentemente al di sotto di 90 mm Hg
- 2) necessità di ventilazione assistita
- 3) coesistenza di IMA
- 4) aspettativa di vita inferiore a tre mesi
- 5) età inferiore a 18 anni
- 6) indisponibilità al follow-up
- 7) gravidanza

8) rifiuto del consenso.

Metodi:

All'atto della diagnosi, per ogni paziente verranno registrati i fattori di rischio per TEV, eventuali rilevanti patologie concomitanti, le condizioni emodinamiche e la paO_2 mediante EGA.

Calcolo dello score clinico:

Entro 24 ore dalla diagnosi sarà calcolato uno score clinico secondo i criteri di Wiki et al. (17) (vedi appendice).

Dosaggio della Troponina:

Entro 24 ore dalla diagnosi verrà effettuato un prelievo di sangue per la determinazione della Troponina. Tale prelievo sarà ripetuto al 2° e 3° giorno. Il cut-off tra valori normali e patologici sarà quello consigliato dal produttore del kit diagnostico. I risultati saranno raccolti da uno sperimentatore e non saranno comunicati ai medici che hanno la diretta responsabilità della terapia.

Ecocardiogramma:

Sarà eseguito entro 24 ore dalla diagnosi da un cardiologo non a conoscenza dello stato clinico del paziente.

La diagnosi di disfunzione ventricolare dx richiederà la presenza di almeno uno dei seguenti criteri:

- 1) dilatazione ventricolare dx, cioè un ventricolo dx più largo del sn nella “scansione apicale 4 camere”, mediante comparazione visuale.
- 2) ipertensione polmonare, definita come una velocità massima di rigurgito tricuspidalico >2.7 m/sec (ovvero un gradiente atrio-ventricolo dx > 30 mm Hg; ovvero una PAS polmonare > 35 mm Hg)
- 2) ipocinesia parete ventricolare dx, valutata qualitativamente

Definizione di eventi avversi:

Nella fase intraospedaliera saranno considerati eventi avversi la necessità di terapia trombolitica o di supporto catecolaminico, la rianimazione cardiopolmonare e la mortalità complessiva.

Nei 3 mesi di follow-up si considereranno le recidive tromboemboliche (diagnosticate obiettivamente) e la mortalità globale.

Trattamento:

Il protocollo di studio non impone alcuna condotta terapeutica. I pazienti saranno trattati da ciascun Centro in accordo con le correnti linee guida. Per quelli con test prognostici alterati ed eventi avversi intraospedalieri si valuterà a posteriori la possibilità di una terapia più aggressiva in accordo con i criteri di esclusione della trombolisi dello studio MAPPET 3 (4) (appendice 2)

Follow-up:

I pazienti saranno seguiti fino a tre mesi, accertando con test validati le sospette recidive e ottenendo informazioni sullo stato clinico alla fine del follow-up.

Dimensioni del campione:

Non valutabili a priori

Ricadute dello studio:

Lo studio potrebbe portare nuove e importanti informazioni in un campo (la stratificazione del rischio e il trattamento dei pazienti emodinamicamente stabili con embolia polmonare) in cui attualmente le controversie superano i dati acquisiti.

Bibliografia

- 1) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-89
- 2) Kasper W, Konstantidines S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71
- 3) Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22
- 4) Konstantidines S, Geibel A, Heusel G, Heirich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50
- 5) ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1685-89
- 6) Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12
- 7) Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardoff M, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl F): 3-8
- 8) Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al, for the GUSTO IIa Investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41
- 9) Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50

- 10) Giannitsis E, Muller-Bardoff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-17
 - 11) Konstantidines S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponin I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-68
 - 12) Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52
 - 13) Janata K, Holzer M, Laggner AN, et al. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312-13
 - 14) Kuche R, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur H J* 2003; 24: 1651-56
 - 15) Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG. Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004; 93: 263-64
 - 16) La Vecchia L, Ottani F, Favero L, et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart* 2004; 90: 633-37
 - 17) Wiki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84: 548-552
-

Appendice 1. Score di Wiki et al.

- Cancro 2
 - Scompenso cardiaco 1
 - Pregressa TVP 1
 - PAS < 100 mm Hg 2
 - Pa O₂ < 60 mm Hg 1
 - TVP concomitante 1
-

Appendice 2. Criteri di esclusione per la trombolisi (4)

Età oltre 80 anni

Sintomi presenti per più di 96 ore prima della diagnosi

Chirurgia maggiore nei 7 giorni precedenti

Trauma maggiore nei 10 giorni precedenti

Stroke, TIA, trauma craniocerebrale o neurochirurgia nei precedenti 6 mesi

Ipertensione arteriosa non controllata

Diatesi emorragica nota

Nota intolleranza alla trombolisi

Retinopatia diabetica nota

Terapia in corso con ACO

Gravidanza o allattamento

Aspettativa di vita inferiore a 6 mesi