

SCOPE 2: Study on the clinical Course Of Pulmonary Embolism

A cura di :

Raffaele Pesavento (Clinica Medica II Università di Padova)

Paolo Prandoni (Unità Tromboembolica Università di Padova)

Background

L'incidenza di ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica (IPCT) dopo il primo episodio di embolia polmonare (EP) acuta sintomatica è più elevata di quanto ritenuto in passato, attestandosi attorno al 4% entro i primi due anni (1). Tra i fattori potenzialmente responsabili dello sviluppo di IPCT in pazienti con EP figurano la persistenza di ipertensione polmonare (2) e quella di materiale trombotico nell'albero arterioso polmonare (3,4). Una meta-analisi dei pochi studi che hanno rivalutato a distanza con scintigrafia polmonare o TC spirale del polmone i pazienti che avevano sofferto di una EP acuta suggerisce che in più del 50% dei casi persistono dopo 6 mesi quadri suggestivi di residui trombotici (5). Le evidenze a sostegno di una relazione tra residuo trombotico nell'albero polmonare e recidiva embolica polmonare sono insufficienti (4), così come quelle tra recidiva embolica e IPCT (1).

Proponiamo di eseguire uno studio prospettico di coorte che si prefigga i seguenti principali obiettivi:

- Accertare la frequenza di IPCT sintomatica e recidiva embolica dopo un episodio di EP acuta (sintomatica o asintomatica)
- Accertare se esiste una correlazione tra residuo embolico, valutato con scintigrafia perfusionale a distanza di 6 mesi dall'episodio iniziale, e sviluppo di recidiva embolica e/o IPCT sintomatica
- Accertare se esiste una correlazione tra disfunzione ventricolare destra, valutata con ecocardiografia dopo 6 settimane e 6 mesi dall'episodio iniziale, e sviluppo di recidiva embolica e/o IPCT sintomatica

Disegno sperimentale

Studio prospettico di coorte, multicentrico

Pazienti eleggibili:

- Soggetti ambulatoriali o ospedalizzati consecutivi con primo episodio di EP sintomatica o asintomatica

Criteri di esclusione:

- Gravidanza
- Età < 18 anni
- Attesa di vita inferiore a 2 anni
- Malattie cardiache o polmonari preesistenti
- Inaccessibilità geografica
- Scarsa compliance
- Rifiuto del consenso

Intervento:

Tutti i pazienti con un primo episodio di **EP sintomatica** documentata con qualunque metodo strumentale e coloro che, pur non avendo sintomi di EP, presentano una TVP associata a quadri scintigrafici suggestivi di EP (**EP asintomatica**) saranno eleggibili per lo studio.

La gravità dell'episodio embolico sarà quantificata con score diversi a seconda che la diagnosi sia stata fatta con TC o scintigrafia polmonare (vedi Appendici 1 e 2).

Questi pazienti riceveranno la terapia convenzionale (anticoagulanti, preceduti da trombolitici in casi selezionati) e saranno assegnati ad un programma di prevenzione secondaria di durata variabile a seconda delle caratteristiche dei pazienti e delle scelte dei curanti, peraltro non inferiore a sei mesi.

A distanza di 6 settimane dall'episodio acuto tutti i pazienti riceveranno una ecocardiografia mirata allo studio delle sezioni cardiache destre come descritto nell'appendice 3.

A distanza di 6 mesi dall'episodio acuto tutti i pazienti saranno sottoposti ad una nuova ecocardiografia e ad una scintigrafia perfusionale.

Se il paziente è stato arruolato per EP asintomatica in corso di TVP prossimale, sarà eseguito un esame ecografico dell'arto inferiore per documentare l'eventuale ricanalizzazione.

Recidive emboliche documentate nei primi 6 mesi di follow-up dovranno essere accuratamente documentate e registrate.

Successivamente i pazienti verranno invitati ad un follow-up clinico con accertamenti periodici (ogni 6 mesi) fino a 3 anni dall'episodio tromboembolico iniziale. Durante il follow-up i pazienti non riceveranno alcuna indagine strumentale, a meno che non si renda necessaria per indicazioni diverse dalla malattia tromboembolica e dalla comparsa di sintomatologia clinica di IPCT.

In caso di sospetta recidiva di EP il paziente sarà indagato preferibilmente con la stessa procedura diagnostica che ha consentito la diagnosi del primo episodio. In caso di sospetta recidiva di TVP riceverà le indagini ritenute più opportune per giungere ad una certa conferma od una certa esclusione della stessa. Tempi e modi di ripresa e mantenimento della terapia anticoagulante sono a discrezione dei curanti.

Se in qualunque momento, nel periodo successivo al tromboembolismo iniziale, si manifesteranno sintomi clinici suggestivi di IPCT (dispnea progressiva, affaticamento, lipotimie da sforzo, sintomi di scompenso ventricolare destro) sarà necessario eseguire gli accertamenti seguenti:

- in primis l'ecocardiografia;
- se questa dimostra manifestazioni suggestive di IPCT la radiografia del torace, la scintigrafia perfusionale o ventilo-perfusionale e la spirometria;
- se queste sono compatibili con IPCT ed escludono quadri diagnostici differenziali, la TC spirale ed eventualmente l'angiopneumografia.

La diagnosi di IPCT sarà accettata in presenza di quadri TC e/o angiopneumografici suggestivi ed ipertensione polmonare mostrata dall'ecocardiografia (e possibilmente confermata dai rilievi emodinamici da acquisire in occasione dell'angiopneumografia).

In caso di decesso, sarà accertata la causa del decesso. In assenza di questa, varrà l'opinione di un medico indipendente. Sarà in ogni caso computato come di possibile eziologia embolica ogni decesso improvviso di natura imprecisata.

Grandezza del campione

La scarsità di informazioni letterarie disponibili non consente di effettuare un stima certa del campione. Assumendo una frequenza di residuo trombotico polmonare, valutato con scintigrafia, pari al 50% del totale dei pazienti reclutati, una frequenza di recidiva embolica in 3 anni pari al 5% dei pazienti arruolati, ed una frequenza di IPCT pari al 2% dei pazienti arruolati, 1000 pazienti sono indispensabili per raggiungere gli obiettivi prefissati. Arruolando 1000 pazienti, si può infatti presumere che 500 abbiano una scintigrafia polmonare patologica dopo 6 mesi, 50 sviluppino una recidiva embolica entro 3 anni, e 20 sviluppino una IPCT entro 3 anni. Se dei 50 pazienti con recidiva embolica 35 appartengono al gruppo dei 500 con residuo trombotico polmonare, il RR di sviluppare recidiva embolica in pazienti con scintigrafia patologica dopo 6 mesi è 2.3 (95%CI, 1.3-4.2). Se dei 20 pazienti con IPCT, 15 appartengono al gruppo dei 500 pazienti con residuo trombotico polmonare, il RR di sviluppare IPCT in pazienti con scintigrafia patologica dopo 6 mesi sarebbe 3.0 (95% CI, 1.1-8.2). Un aggiustamento del campione sarà fatto dopo l'arruolamento di un quarto del campione (250 pazienti).

Data la indispensabilità di un follow-up di 3 anni in tutti i pazienti arruolati, e la necessità di acquisire l'informazione richiesta entro un periodo di tempo ragionevole, si rende necessaria la partecipazione di un elevato numero di centri (non inferiore a 50), in modo che a ciascun centro partecipante non sia richiesto l'arruolamento di più di 20 pazienti in 4 anni.

Raccolta delle informazioni

La raccolta delle informazioni sarà effettuata su un data base autoesplicativo in formato excel distribuito ai centri partecipanti dal centro coordinatore.

Tale file comprende 4 fogli di lavoro:

- il foglio base è destinato alle informazioni generali
- il "foglio TC" è destinato alla quantificazione della severità dell'EP acuta per i casi in cui è stato usato questo metodo di indagine. Nel caso, peraltro improbabile, in cui si sia fatto ricorso all'angiografia, si adotterà un criterio analogo
- Il "foglio scinti" è destinato alla quantificazione della severità dell'EP acuta per i casi in cui è stato usato questo metodo di indagine, ed alla quantificazione del grado di residuo trombotico osservato sulla scintigrafia polmonare eseguita al sesto mese
- il "foglio eco" è destinato alle informazioni dettagliate relative all'esame ecocardiografico, separatamente per l'esame in fase acuta (se disponibile), dopo 6 settimane e dopo 6 mesi dall'episodio acuto (obbligatori).

Data la ben nota dipendenza dall'operatore dell'esame ecocardiografico si terrà conto delle informazioni prodotte localmente. Si rende pertanto indispensabile l'accuratezza della raccolta di tali informazioni.

La lettura delle scintigrafie eseguite dopo 6 mesi sarà invece effettuata sia in sede locale che centralizzata, ed eseguita con uno score descritto nell'appendice 2. Si raccomanda pertanto agli operatori di tenere copia di tutti gli esami scintigrafici eseguiti dopo 6 mesi.

Saranno inoltre centralizzati e portati all'interpretazione di un comitato costituito ad hoc tutti i rilievi strumentali indispensabili per l'aggiudicazione degli eventi che formano l'outcome dello studio: le recidive emboliche ed i casi di IPCT sintomatica. Gli operatori sono pertanto invitati a conservare copia di tutti i referti che formeranno il materiale indispensabile per aggiudicare detti eventi. Fanno eccezione le recidive trombotiche, non associate ad EP clinicamente sintomatica. Per queste ultime farà fede la diagnosi posta perifericamente.

Bibliografia

1. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.

2. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt P, Jorfeldt L. Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.

3. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011-20.

4. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85: 253-62.

5. Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129: 192-7.

APPENDICE 1: TC TORACICA [PE INDEX]

Il lettore valuterà la presenza di difetti intraluminali nelle arterie polmonari , che verranno suddivise in 10 arterie segmentarie per polmone (3 per il lobo superiore, 2 per il lobo medio e per la lingula, 5 per il lobo inferiore). La presenza di un embolo in un'arteria segmentaria verrà calcolato con 1 punto, la presenza di un embolo più prossimale verrà calcolato con tanti punti quanto sono i vasi segmentari che nascono dal vaso colpito. Ogni singolo punteggio verrà moltiplicato per 0 oppure 1 oppure 2, in relazione alla stima del grado di occlusione del vaso (0= nessuna ostruzione ; 1= occlusione parziale; 2= occlusione totale). Il rilievo di un embolo subsegmentario verrà calcolato come un embolo nella corrispondente arteria segmentaria, con sola parziale occlusione (valore $1 \times 1 = 1$). l'intervallo del PE index potrà quindi variare da 0 (normale) a 40; la misura percentuale verrà quindi calcolata: $\sum (n \times d) / 40 \times 100$ (n= valore embolo per il num di segmenti dipendenti [min1;max20]; d= grado di ostruzione[min=0,max=2]).

Riferimento bibliografico:

Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism: Comparison with Angiographic Index and echocardiography. AJR 2001;176:1415–1420.

APPENDICE 2: SCINTIGRAPHIC DEFECT SCORE

Il lettore valuterà tutti i segmenti polmonari nelle varie proiezioni (Ant, Lat d, LAt s, Post, OAS, OAD); si considereranno 10 segmenti per il polmone dx e 8 segmenti per il polmone sn. Di ogni segmento verrà stimato il volume ipoperfuso e il grado di ipoperfusione: la misura varierà continuamente da 0 (normale perfusione/normale perfusione) a 1,0 (segmento intero interessato/nessuna perfusione); il defect score per ogni segmento sarà costituito dal prodotto del volume ipoperfuso per il grado di ipoperfusione. Il defect score per ogni polmone sarà calcolato come la media aritmetica dei singoli score segmentari. Il defect score globale sarà calcolato come la media aritmetica degli score risultanti per i 18 segmenti. L'intervallo del defect score globale potrà variare da 0 ad un valore teorico di 1 (100%). Esempio:

polmone destro: 1 segmento completamente non per fuso + 1 segmento con difetto di perfusione per il 80% del suo volume con ipoperfusione di circa il 50%; polmone sinistro normale; calcolo : polmone destro: $(1,0 \times 1,0 + 0,8 \times 0,5 + 0 \times 0 + 0 \times 0)/10 = 0,14$; polmone sinistro $(0 \times 0 + 0 \times 0)/8 = 0$;

defect score globale: $(1,0 \times 1,0 + 0,8 \times 0,5 + 0 \times 0 + 0 \times 0)/18 = 0,08$ (8%)

Riferimento bibliografico:

Parker JA, Markis JE, Palla A, Goldhaber SZ, Royal HD, Tume S, Kim D, Rustgi AK, Holman BL, Kolodny GM, Braunwald E. Pulmonary perfusion after rt-PA therapy for acute embolism: early improvement assessed with segmental perfusion scanning. Radiology 1988; 166:441-445.

APPENDICE 3: ECOCARDIOGRAFIA

Ecocardiografia TT sezioni destre: lo studio delle sezioni cardiache destre verrà condotto secondo le raccomandazioni della SIEC:

Criteri ecocardiografici:

- obbligatori:
 - valutazione qualitativa dimensioni/volumi/spessori/funzione VD
 - dilatazione, ipertrofia, ipocinesia globale/P.L/setto, inversione VDTD/VSTD, setto paradosso
 - PSVD mmHg (4V(2) TR jet + stima Press. AD)
 - VDTD mm
 - ATDcm(2)
- completi: v.sopra +:
 - valutazione qualitativa dilatazione art.polm., dilatazione VCI, visione diretta trombi endocavitari
 - FA% [(ATD-ATS)/ATD]
 - T. A. VP jet
 - Movimento sistolico annulus Tric.-apice mm
 - VAD ml/m(2)

Riferimenti bibliografici

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ and Stewart WJ. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1440-1463.

Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH and Weissman NJ. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and The Task Force on Echocardiography in Clinical Trials. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:1086-1119.