

Ghidul ESC 2019 pentru diagnosticul și abordarea terapeutică a emboliei pulmonare acute dezvoltat în colaborare cu Societatea Europeană Respiratorie (ERS)

Grupul de lucru pentru diagnosticul și managementul embolismului pulmonar acut al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Autori/Membri ai Grupului de Lucru: Stavros V. Konstantinides* (Președinte) (Germania/ Grecia), Guy Meyer* (Co-președinte) (Franța), Cecilia Becattini (Italia), Héctor Bueno (Spania), Geert-Jan Geersing (Olanda), Veli-Pekka Harjola (Finlanda), Menno V. Huisman (Olanda), Marc Humbert¹ (Franța), Catriona Sian Jennings (Marea Britanie), David Jiménez (Spania), Nils Kucher (Elveția), Irene Marthe Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germania), Roberto Lorusso (Olanda), Lucia Mazzolai (Elveția), Nicolas Meneveau (Franța), Fionnuala Ní Áinle (Irlanda), Paolo Prandoni (Italia), Piotr Pruszczyk (Polonia), Marc Righini (Elveția), Adam Torbicki (Polonia), Eric Van Belle (Franța), José Luis Zamorano (Spania)

¹Reprezentând European Respiratory Society (ERS)

Autori pentru corespondență: Stavros V. Konstantinides, Center for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University Mainz, Building 403, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germania. Tel: +49 613 117 6255, Fax: +49 613 117 3456, Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de; și Departmentul de Cardiologie, Democritus University of Thrace, 68100 Alexandroupolis, Grecia. Email: skonst@med.duth.gr. Guy Meyer, Respiratory Medicine Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 Rue Leblanc, 75015 Paris, Franța. Tel: +33 156 093 461, Fax: +33 156 093 255, Email: guy.meyer@aphp.fr; and Université Paris Descartes, 15 rue de l'école de médecine 75006 Paris, Franța.

Afilierile autorilor/membrilor Grupului de lucru: listate în Appendix.

Revizorii documentului din partea ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) și a Societăților Naționale de Cardiologie: listați în Appendix.

Entitățile ESC care au participat la realizarea acestui document:

Asociații: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Consilii: Council on Cardiovascular Primary Care.

Grupuri de Lucru: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Surgery, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, Thrombosis.

Conținutul acestor Ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat numai pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată nicio utilizare comercială. Nicio parte din Ghidurile ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă sub nicio formă fără permisiunea scrisă a ESC. Permisuniunea poate fi obținută prin trimiterea unei cereri scrise către Oxford University Press, editorul European Heart Journal și parte autorizată să gestioneze astfel de permisiuni în numele ESC (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Declinarea responsabilității. Ghidurile ESC reprezintă punctele de vedere ale ESC și au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale, precum și a dovezilor disponibile în momentul publicării lor. ESC nu este responsabil în cazul existenței unor contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și orice alte recomandări oficiale sau ghiduri emise de către autoritățile competente de sănătate publică, în special în ceea ce privește buna utilizare a strategiilor de asistență medicală sau terapeutice.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să țină seama întotdeauna de prevederile Ghidurilor ESC atunci când își exercită raționamentul clinic, precum și la determinarea și implementarea strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice; cu toate acestea, Ghidurile ESC nu anulează, în niciun fel, responsabilitatea individuală a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și corecte, având în vedere starea de sănătate a fiecărui pacient în parte și în urma consultării pacientul respectiv și, acolo unde este cazul și/sau necesar, cu cel care îngrijește pacientul respectiv. Ghidurile ESC nu scutesc profesioniștii din domeniul sănătății nici de la luarea în considerare completă și atentă a recomandărilor oficiale relevante actualizate sau a ghidurilor emise de către autoritățile competente în domeniul sănătății publice, pentru a gestiona cazul fiecărui pacient în lumina datelor acceptate științific și în conformitate cu etica și obligațiile profesionale. De asemenea, este responsabilitatea profesionistului din domeniul sănătății să verifice regulile și reglementările aplicabile referitoare la utilizarea medicamentelor și a dispozitivelor medicale în momentul prescripției acestora.

© The European Society of Cardiology 2019. Toate drepturile sunt rezervate. Pentru acordarea de permisiuni vă rugăm să trimiteți un e-mail la journals.permissions@oup.com.

Revizorii documentului: Nazzareno Galié (CPG Review Coordinator) (Italia), J. Simon R. Gibbs (CPG Review Coordinator) (Marea Britanie), Victor Aboyans (Franța), Walter Ageno (Italia), Stefan Agewall (Norvegia), Ana G. Almeida (Portugalia), Felicità Andreotti (Italia), Emanuele Barbato (Italia), Johann Bauersachs (Germania), Andreas Baumbach (Marea Britanie), Farzin Beygui (Franța), Jørn Carlsen (Danemarca), Marco De Carlo (Italia), Marion Delcroix (Belgia), Victoria Delgado (Olanda), Pilar Escribano Subias (Spania), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Sean Gaine (Irlanda), Samuel Z. Goldhaber (Statele Unite ale Americii), Deepa Gopalan (Marea Britanie), Gilbert Habib (Franța), Sigrun Halvorsen (Norvegia), David Jenkins (Marea Britanie), Hugo A. Katus (Germania), Barbro Kjellström (Suedia), Mitja Lainscak (Slovenia), Patrizio Lancellotti (Belgia), Geraldine Lee (Marea Britanie), Grégoire Le Gal (Canada), Emmanuel Messas (Franța), Joao Morais (Portugalia), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Susanna Price (Marea Britanie), Marco Roffi (Elveția), Aldo Salvi (Italia), Olivier Sanchez (Franța), Evgeny Shlyakhto (Federația Rusă), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Stefan Stortecky (Elveția), Matthias Thielmann (Germania), Anton Vonk Noordegraaf (Olanda)

Formularele de declinare a responsabilității a fiecărui expert implicat în elaborarea acestor Ghiduri sunt disponibile pe site-ul ESC www.escardio.org/guidelines

Pentru Date Suplimentare care includ informații generale și discuții detaliate despre datele care au stat la baza acelor Ghiduri, consultați <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz405#supplementary-data>

Cuvinte-cheie: Ghiduri • embolie pulmonară • tromboză venoasă • șoc • dispneea • insuficiență cardiacă • ventricul drept • diagnostic • evaluarea riscului • ecocardiografie • biomarkeri • tratament • anticoagulare • tromboliză • sarcină • tromboembolism venos • embolectomie

Abrevieri and acronime

TAc	Timpul de accelerație Doppler în tractul de ejecție al ventriculului drept	HERDOO2	Hyperpigmentation, Edema, or Redness in either leg; D-dimer level ≥ 250 Ig/L; Obesity with body mass index ≥ 30 kg/m ² ; or Older age, ≥ 65 years
EFA	Embolia cu fluid amniotic	H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
ALT	Alanin aminotransferaza	HIV	Human immunodeficiency virus (virusul imunodeficienței umane)
AMPLIFY	Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy	HR	Hazard ratio
ASPIRE	Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism trial	INR	International Normalized Ratio
AV	Arteriovenos	UI	unități internaționale
b.i.d	Bis in die (de două ori pe zi)	i.v	intravenos
BNP	peptidul natriuretic de tip B	VCI	vena cava inferioară
TA	Tensiunea arterială	AS	atriul stâng
APB	Angioplastia pulmonară cu balon	HGMM	heparinele cu greutate moleculară mică
b.p.m	bătăi pe minut	VS	ventriculul stâng
IC	Interval de încredere	ARM	angiografia prin rezonanță magnetică
DC	Debit cardiac	NCT	National clinical trial
TECP	Test de efort cardiopulmonar	NOAC(s)	anticoagulant oral antagonist non-vitamină K
CPG	Committee for Practice Guidelines (Comitetul pentru Ghiduri Practice)	NT-proBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
CrCl	Clearance-ul de creatinină	NYHA	New York Heart Association
CRNM	Clinically relevant non-major (hemoragiile clinic relevante non-majore)	OBRI	Outpatient Bleeding Risk Index
TC	Tomograma/tomografia computerizată	o.d	Omni die (o dată pe zi)
BCTE	Boala cronică tromboembolică	OR	Odds ratio
HPTEC	Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică	HAP	hipertensiunea arterială pulmonară
APTC	Angiografia/angiograma pulmonară prin tomografie computerizată	PAP	presiunea arterială pulmonară
USC	Ultrasonografia prin compresie	EP	embolia pulmonară
CYP3A4	Citocromul 3A4	EAP	endarterectomia pulmonară
DAMOVES	D-dimer, Age, Mutation, Obesity, Varicose veins, Eight (coagulation factor VIII), Sex (D-dimeri, Vârstă, Mutație, Obezitate, Vene varicoase, factorul VIII de coagulare, Sex)	PEITHO	Pulmonary Embolism Thrombolysis trial
DASH	D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy (D-dimeri, Vârstă, Sex, Terapie hormonală)	PERT	Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (criteriile de excludere a emboliei pulmonare)
TVP	Tromboză venoasă profundă	PESI	Pulmonary Embolism Response Team (Echipa de Răspuns în Embolia Pulmonară)
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation (Oxygenarea extracorporeală prin membrană)	P-gp	Pulmonary Embolism Severity Index (Indexul de Severitate al Emboliei Pulmonare)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	HP	glicoproteina P
EMA	European Medicines Agency (Agenția Europeană a Medicamentului)	PIOPED	hipertensiunea pulmonară
ERS	European Respiratory Society (Societatea Europeană Respiratorie)	PISAPED	Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis
ESC	European Society of Cardiology (Societatea Europeană de Cardiologie)	PREPIC	Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis
FAST	H-FABP, Sincopă, Tahicardie (scor prognostic)	PVR	Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption
FDA	US Food and Drug Administration	AD	rezistența vasculară pulmonară
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries	RCT	atriul drept
HAS-BLED	Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized	RIETE	studii randomizate controlate
		RR	Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa
		rtPA	risc relativ
		VD	Recombinant tissue-type plasminogen activator
		SaO ₂	ventriculul drept
		SPECT	saturația arterială în oxigen
			Single-photon emission computed tomography (tomografia computerizată cu

sPESI	emisie de fotoni) Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (Indexul simplificat de severitate a emboliei pulmonare)
SURVET	Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis study
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (deplasarea sistolică a planului inelului tricuspidian)
ETE	Ecocardiografia/ecocardiograma transe-sofagiană
ETT	Ecocardiografia/ecocardiograma transtoracică
VT	Valva tricuspida
U	unități
HNF	heparina nefracționată
AVK (s)	antagoniști ai vitaminei K
V/Q	scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie
TEV	TromboEmbolism Venos
VTE-BLEED	ActiVe cancer, male with uncontrolled hyperTension at baseline, anaEmia, history of BLEeding, agE ³ 60 years, rEnal Dysfunction (Cancer activ, bărbat cu hipertensiune necontrolată inițial, anemie, antecedente hemoragice, vârstă ≥ 60 de ani, disfuncție renală)
WARFASA	Warfarin and Aspirin study

I Preambul

Ghidurile rezumă și evaluează dovezile disponibile cu scopul de a asista profesioniștii din domeniul sănătății în propunerea celor mai bune strategii de management pentru un anumit pacient individualizat care prezintă o anume afecțiune. Ghidurile și recomandările acestora ar trebui să faciliteze profesioniștilor din domeniul sănătății luarea deciziilor în practica lor zilnică. Cu toate acestea, deciziile finale referitoare la un anumit pacient trebuie luate de către profesioniștii din domeniul sănătății responsabili de aceasta, în consultare cu pacientul și cu cei care se ocupa de îngrijirea acestuia, după caz. În ultimii ani au fost elaborate de către Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), precum și de către alte societăți și organizații un număr mare de astfel de Ghiduri. Datorită impactului lor asupra practicii clinice, au fost stabilite criterii de calitate pentru elaborarea Ghidurilor, încât toate deciziile să fie transparente pentru utilizator. Recomandările pentru formularea și emiterea Ghidurilor ESC pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Ghidurile ESC reprezintă poziția oficială a ESC cu privire la un anumit subiect și sunt periodic actualizate. ESC susține o serie de registre care sunt esențiale pentru evaluare, pentru procesele de diagnostic/terapie, pentru utilizarea resurselor și pentru respectarea ghidurilor. Aceste registre urmăresc să ofere o mai bună înțelegere a practicii medicale din Europa și din întreaga lume, pe baza datelor colectate în timpul practicii clinice de rutină. Ghidurile

sunt elaborate împreună cu materiale educaționale derivate care abordează nevoile culturale și profesionale atât pe cele ale cardiologilor cât și pe cele ale profesioniștilor din domenii aliate. Colectarea de înaltă calitate a datelor observaționale, la intervalul de timp adecvat după lansarea Ghidurilor ESC, va ajuta la evaluarea nivelului de implementare a acestora, verificând cu prioritate punctele finale definite în cadrul Comitetelor pentru Ghidurile ESC și pentru Educație precum și cu membrii Grupului de Lucru responsabil. Membrii acestui Grup de Lucru au fost selectați de către ESC, fiind incluși reprezentanți din grupurile sale de sub-specialitate relevante, pentru a cuprinde profesioniști implicați în îngrijirea medicală a pacienților cu această patologie. Experții selectați din domeniu au efectuat o trecere în revistă cuprinzătoare a dovezilor publicate pentru gestionarea unei anumite situații clinice, în conformitate cu politica Comitetului ESC pentru Ghidurile de Practică (CPG).

A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și a celor terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Nivelul dovezilor și puterea recomandării anumitor opțiuni de management au fost cântărite și clasificate în funcție de baremuri predefinite, așa cum este prezentat în tabelele 1 și 2. Experții grupurilor de redactare și revizuire au furnizat formulare de declarație de interes pentru toate relațiile care ar putea fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interese. Aceste formulare au fost compilate într-un singur fișier și pot fi găsite pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Orice modificare a declarațiilor de interes care apar în perioada de redactare a Ghidului a fost notificată ESC și actualizată pe site. Tgrul de Lucru a primit întregul sprijin financiar din partea ESC fără nicio implicare din partea industriei din domeniul sănătății. CPG al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor ghiduri. Comitetul este, de asemenea, responsabil pentru procesul de aprobare a acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei analize aprofundate de către CPG și de către experți externi. După revizuirii adecvate, ghidurile sunt aprobate de toți experții implicați în Grupul de Lucru. Documentul finalizat este aprobat de către CPG pentru publicare în European Heart Journal. Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile la momentul elaborării lor. Sarcina de a dezvolta Ghidurile ESC include, de asemenea, crearea de instrumente educaționale și programe de implementare pentru aceste recomandări, inclusiv versiuni de Ghiduri de buzunar, forme condensate, diapozitive rezumative, broșuri cu mesaje esențiale, carduri rezumative pentru nespecialiști și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri, etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate și, prin urmare, pentru informații mai detaliate, utilizatorul ar trebui să aibă întotdeauna acces la versiunea cu text integral a Ghidurilor, care este disponibilă gratuit prin intermediul site-ului ESC și găzduită pe site-ul EHJ. Societățile naționale ale ESC sunt încurajate să susțină, să traducă și să pună în aplicare toate Ghidurile ESC. Sunt necesare programe de implementare, deoarece s-a demonstrat că evoluția bolii poate fi influențată favorabil prin aplicarea temeinic/ a recomandărilor clinice. Profesioniștii din do-

meniul sănătății sunt încurajați să țină seama pe deplin de Ghidurile ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și la determinarea și punerea în aplicare a strategiilor medicale preventive, diagnostice sau terapeutice. Cu toate acestea, Ghidurile ESC nu limitează în niciun fel responsabilității individuale a profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii adecvate și adaptate în ceea

ce privește starea de sănătate a fiecărui pacient în urma consultării cu pacientul respectiv sau cu cel care îngrijește pacientul acolo unde este cazul și/sau este necesar. De asemenea, este responsabilitatea personalului medical să verifice regulile și reglementările aplicabile în fiecare țară referitor la utilizarea medicamentelor și a dispozitivelor în momentul prescripției acestora.

Tabelul 1. Clasele de recomandări

Clasele de recomandare	Definiție	Termenii sugerați pentru a fi utilizați
Clasa I	Dovadă și/sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură este benefică, utilă, eficientă.	Este recomandat/ este indicat
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergență de opinie asupra utilității/eficacității unui anumit tratament sau proceduri.	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opiniilor este în favoarea utilității/eficacității	Ar trebui luat în considerare
Clasa IIb	Utilitatea/eficacitatea este mai puțin stabilită de dovezi/opinii.	Ar putea fi luat în considerare
Clasa III	Dovezi sau acord general potrivit căruia un anume tratament sau o procedură nu este utilă/eficace, și în anumite situații, poate fi dăunătoare.	Nu este recomandat

Tabelul 2. Nivelele de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trial-uri randomizate sau meta-analize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial randomizat sau din studii mari non-randomizate
Nivel de evidență C	Consensul opiniei experților și/sau studii mici, studii retrospective, registre.

2 Introducere

2.1 De ce avem nevoie de noile ghiduri pentru diagnosticul și managementul tromboembolismului pulmonar?

Acest document urmează aceleași principii ca și ghidurile ESC anterioare privind managementul clinic al emboliei pulmonare (EP), publicate în 2000, 2008, 2014. Multe recomandări și-au păstrat sau și-au consolidat valabilitatea; cu toate acestea, date noi au extins sau au modificat cunoștințele noastre în ceea ce privește diagnosticul optim, evaluarea și tratamentul pacienților cu EP. Aceste aspecte noi au fost integrate în cunoștințele anterioare pentru a sugera strategii de management optim și - ori de câte ori este posibil - validate obiectiv pentru pacienții cu EP suspectată sau confirmată. Pentru a limita lungimea textului tipărit, informațiile suplimentare, tabelele, figurile și referințele sunt disponibile sub forma de addendum-uri pe site-ul ESC (www.escardio.org).

Aceste ghiduri se concentrează pe diagnosticul și managementul EP acute la pacienții adulți. Pentru detalii suplimentare legate în mod special de diagnosticarea și managementul trombozei venoase profunde (TVP), cititorul este trimis la documentul comun de consens al Grupurilor de Lucru ESC pentru bolile aortei și ale arterelor periferice, circulația pulmonară și funcția ventriculului drept.

2.2 Ce este nou în Ghidul din 2019?

2.2.1 Concepte noi / revizuite în 2019

Diagnostic

Testul D-dimerilor utilizând un nivel de discriminare (cut-off) ajustat în funcție de vârstă sau adaptat la probabilitatea clinică, poate fi luat în considerare ca o alternativă la nivelul de discriminare (cut-off) cu valoare fixă.

Sunt furnizate informații actualizate cu privire la dozele de radiații atunci când se utilizează CTPA sau scintigrafia pulmonară pentru a diagnostica EP (Tabelul 6).

Evaluarea riscului

Este oferită o definiție clară a instabilității hemodinamice și a EP cu risc ridicat (Tabelul 4).

Este recomandată evaluarea severității EP și a riscului precoce asociat EP, pe lângă comorbidități / condiții agravante și risc general de deces.

O atenție sporită trebuie acordată prezenței disfuncției ventriculare drepte care poate afecta evoluția precoce la pacienții cu „risc scăzut” estimat pe baza scorurilor clinice de risc.

Tratamentul în faza acută

Secțiune revizuită în detaliu privind suportul hemodinamic și respirator pentru EP cu risc înalt (secțiunea 6.1).

Un algoritm de management este propus pentru EP cu risc înalt (Figura 1 suplimentară).

NOAC sunt recomandate ca anticoagulant de primă alegere la pacientul eligibil; AVK sunt o alternativă la NOAC.

Algoritmul managementului ajustat în funcție de risc (Figura 6) a fost revizuit pentru a lua în considerare severitatea clinică a EP, condițiile agravante/comorbiditățile și prezența disfuncției VD.

Tratamentul cronic după primele 3 luni

Factorii de risc pentru recurența TEV au fost clasificați în funcție de riscul de recurență ridicat, intermediar sau scăzut (Tabelul 11).

Indicațiile potențiale pentru anticoagularea extinsă sunt discutate, inclusiv prezența unor factori de risc minori tranzitorii sau reversibili pentru EP index, a oricărui factor de risc persistent sau neidentificabil.

Terminologia de tipul EP / TEV „provocat” vs. „neprovocat” nu mai este susținută de către actualele Ghiduri, deoarece este potențial înșelătoare și nu este utilă pentru luarea deciziilor referitoare la durata anticoagulării.

Scorurile de recurență ale TEV sunt prezentate și discutate în paralel cu scorurile de sângerare pentru pacienții tratați cu anticoagulante (tabelele suplimentare 13 și respectiv 14).

Administrarea unor doze reduse de apixaban sau rivaroxaban pentru extinderea tratamentului anticoagulant poate fi luată în considerare după primele 6 luni de tratament.

EP în cancer

Administrarea de edoxaban sau rivaroxaban ar trebui să fie considerată ca fiind o alternativă la tratamentul cu HGMM, cu precauție pentru pacienții cu cancer gastro-intestinal datorită riscului crescut de sângerare în cazul administrării NOAC.

EP în sarcină

Este propus un algoritm de diagnostic dedicat în cazul suspiciunii de EP survenită în cursul sarcinii (Figura 7).

Sunt oferite informații actualizate privind absorbția radiațiilor asociată procedurilor utilizate pentru diagnosticul EP în cursul sarcinii (Tabelul 12).

Sechelele pe termen lung

Este recomandat un model integrat de îngrijire după EP acută, pentru a asigura tranziția optimă a pacientului din spital către îngrijirea ambulatorie.

Recomandările privind îngrijirea pacientului au fost extinse la întregul spectru de simptome și limitări funcționale post-EP, nu numai la HPTEC.

Un algoritm nou și cuprinzător este propus pentru supravegherea pacientului post EP acută (Figura 8).

HPTEC= Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică; APTC Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC (s) = anticoagulant oral non-vitamină K antagonist CT=tomografia computerizată; EP= embolie pulmonară; VD = ventricul drept; AVK= antagonist a vitaminei K; TEV= tromboembolism venos.

2.2.2 Modificări ale recomandărilor din 2014-19

Recomandări	2014	2019
Terapia trombolitică de salvare este recomandată pacienților care se deteriorează hemodinamic.	Ila	I
Embolectomia chirurgicală sau tratamentul direcționat prin cateter ar trebui considerate ca alternative ale terapiei trombolitice de salvare pentru pacienții care se deteriorează hemodinamic.	IIb	Ila
Dozarea D-dimerilor și regulile de predicție clinică trebuie luate în considerare pentru a exclude EP în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.	IIb	Ila
O evaluare suplimentară poate fi luată în considerare pentru supraviețuitorii asimptomatici cu EP cu risc crescut de HPTEC.	III	IIb

HPTEC = Hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică; EP = embolie pulmonară. Coloanele colorate indică clasele de recomandare (a se vedea tabelul I pentru codarea culorilor).

2.2.3 Principalele noi recomandări din 2019

Diagnostic	
Testul D-dimerilor utilizând un nivel de discriminare (cut-off) ajustat în funcție de vârstă sau adaptat la probabilitatea clinică, trebuie luat în considerare ca o alternativă la nivelul nivel de discriminare (cut-off) deja stabilit.	Ila
Dacă pentru confirmarea prezenței EP se utilizează criteriul unui examen USC proximal pozitiv, pentru ghidarea managementului ar trebui să fie luată în considerație evaluarea riscului.	Ila
V/Q SPECT poate fi luat în considerare pentru diagnosticul EP.	IIb
Evaluarea riscului	
Evaluarea VD prin imagistica sau biomarkeri de laborator ar trebui să fie luată în considerare chiar și în prezență a unui PESI cu valoare mică sau a unui sPESI cu valoarea 0.	Ila
Scorurile validate care combină factorii prognostici clinici, imagistici și de laborator pot fi luate în considerație pentru stratificarea ulterioară a severității EP.	IIb
Tratamentul în faza acută	
Când este inițiată anticoagularea orală la un pacient cu EP care este eligibil pentru un NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban), NOAC-ul este forma recomandată de tratament anticoagulant.	I
Ar trebui să fie luată în considerare crearea de echipe multidisciplinare pentru managementul cazurilor de EP cu risc înalt și a cazurilor selectate de EP cu risc intermediar, în funcție de resursele și de expertiza disponibile în fiecare spital.	Ila

ECMO poate fi luat în considerare, în combinație cu embolectomia chirurgicală sau cu tratamentul intervențional orientat pe cateter în cazul unui colaps circulator refractar sau a stopului cardiac.

IIb

Tratamentul cronic și prevenirea recurențelor

La pacienții cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici se recomandă tratament indefinit cu AVK.

I

Anticoagularea extinsă trebuie luată în considerare pentru pacienții fără un factor de risc identificabil pentru evenimentul index de EP.

IIa

Anticoagularea extinsă trebuie luată în considerare pentru pacienții cu un factor de risc persistent, altul decât sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

IIa

Anticoagulare extinsă trebuie luată în considerare pentru pacienții cu un factor minor de risc tranzitoriu / reversibil pentru evenimentul index de EP.

IIa

Administrarea unor doze reduse de apixaban sau rivaroxaban poate fi luată în considerare după primele 6 luni de tratament.

IIa

EP în cancer

Administrarea de edoxaban sau rivaroxaban ar trebui să fie considerată ca alternativă la tratamentul cu HGMM, cu excepția pacienților cu cancer gastro-intestinal.

IIa

EP în sarcină

Embolia cu lichid amniotic trebuie luată în considerare în cazul femeilor însărcinate sau post-partum care prezintă instabilitate hemodinamică sau deteriorare respiratorie și coagulare intravasculară diseminată.

IIa

Tromboliza sau embolectomia chirurgicală pot să fie luate în considerație în cazul femeilor însărcinate cu EP cu risc înalt.

IIa

Administrarea NOAC nu este recomandată în cursul sarcinii sau a lactației.

III

Îngrijirea post-EP și sechelele pe termen lung

Evaluarea clinică de rutină este recomandată la luni după EP acută.

I

Un model integrat de îngrijire este recomandat după EP acută pentru a asigura tranziția optimă a pacientului din spital către îngrijirea ambulatorie.

I

Se recomandă ca pacienții simptomatici cu defecte de perfuzie persistente la scintigrafia V/Q după 3 luni post EP acută să fie direcționați către un centru cu expertiză în hipertensiunea arterială / HPTEC, ținându-se cont de rezultatele ecocardiografiei, nivelul peptidelor natriuretice și/ sau de testarea cardiopulmonară la efort (TCPE).

I

TCPE = Testarea Cardio-Pulmonară la Efort; HPTEC = Hipertensiune Pulmonară TromboEmbolică Cronică; USC = ultrasonografia cu compresie; ECMO = ExtraCorporeal Membrane Oxygenation; HGMM = heparinele cu greutate moleculară mică; NOAC(s) = non-vitamin K antagonist oral anticoagulant(s); EP = embolia pulmonară; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; VD = ventriculul drept; SPECT = Single-Photon Emission Computed Tomography; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index; AVK(s) = Anticoagulant(e) oral(e) non-vitamină K; V/Q = ventilație/perfuzie (scintigrafia pulmonară). Coloanele colorate indică clase de recomandări (a se vedea tabelul I pentru codificarea culorilor).

3 Considerații generale

3.1 Epidemiologie

Tromboembolismul venos (TEV), exprimat clinic ca TVP sau EP, este a treia cea mai frecvent întâlnită patologie cardiovasculară acută la nivel global, după infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral.² În studiile epidemiologice, incidența anuală a EP variază între 39-115 cazuri la 100 000 de locuitori; incidența TVP variază între 53-162 cazuri la 100 000 de locuitori.^{3,4} Date provenind din studii transversale demonstrează că incidența TEV este de aproape 8 ori mai mare la persoanele >80 ani comparativ cu cei aflați în a cincea decadă de viață.³ În paralel, studii longitudinale au evidențiat de-a lungul timpului o tendință crescătoare în ceea ce privește incidența anuală a EP⁴⁻⁷. Împreună cu cheltuielile substanțiale asociate spitalizării, prevenibile, și cu cele indirecte pentru TEV (un total estimat de până la 8.5 miliarde de euro în Uniunea Europeană),⁸ aceste date demonstrează importanța EP și a TVP în rândul persoanelor în vârstă din Europa și din alte părți ale lumii. Ele sugerează în continuare că TEV va pune o presiune tot mai mare în următorii ani pe sistemele de sănătate de la nivel mondial.

EP poate provoca ≤300000 de decese pe an în SUA, figurând printre primele cauze de mortalitate cardiovasculară.³ În șase state europene cu o populație totală de 454.4 milioane de locuitori, peste 370 000 de decese au fost asociate TEV în 2004, estimare bazată pe un model epidemiologic.⁹ Dintre acești pacienți, 34% au prezentat moarte subită sau au decedat la câteva ore de la evenimentul acut, înainte ca tratamentul să poată fi inițiat sau să-și producă efectul. Dintre ceilalți pacienți, decesul rezultat în urma EP a fost diagnosticat post-mortem în 59% din cazuri și doar 7% dintre pacienții decedați precoce au fost corect diagnosticați cu EP cât timp erau încă în viață.⁹

Analiza tendințelor epidemiologice în populațiile europene, asiatice sau nord-americane sugerează o posibilă scădere a incidenței episoadelor de EP acută.^{4-7,10,11} Răspândirea utilizării unor terapii și intervenții tot mai eficiente și, posibil, o creștere a aderenței clinicienilor la ghidurile terapeutice în vigoare^{12,13}, au exercitat în ultimii ani un efect semnificativ asupra îmbunătățirii prognosticului EP. Cu toate acestea, în epoca modernă există și o tendință spre supra-diagnosticarea EP¹⁴ (subsegmentare sau chiar inexistente), iar aceasta ar putea conduce la o falsă scădere a ratei mortalității, prin creșterea bazei de raportare, adică a numărului total de cazuri de EP.

Figura 1 sintetizează datele existente cu privire la tendințele globale în EP, subliniind creșterea ratelor incidenței în paralel cu scăderea ratei mortalității, pe o perioadă de ~15 ani.

La copii, studiile au raportat o incidență anuală a TEV între 53-57 la 100000 în rândul pacienților spitalizați^{19,20} și între 1,4-4,0 la 100 000 în populația generală.^{21,22}

3.2 Factori predispozanți

Există o întreagă panoplie de factori de mediu și genetici care predispun la TEV; o listă a acestor factori (de risc) predispozanți se regăsește în Tabelul 3. TEV este considerat a fi o consecință a interacțiunii dintre factori de risc dependenți de pacient (de obicei permanenți) și factorii de risc situaționali (de obicei temporari). Deoarece clasificarea factorilor de risc pentru TEV în temporari și permanenți este importantă pentru evaluarea riscului de recurență și, în consecință, pentru luarea deciziilor în ceea ce privește anticoagularea cronică, acest aspect este discutat mai detaliat în secțiunea 8 a acestui Ghid.

Traumatismele majore, intervențiile chirurgicale, fracturile membrelor inferioare și protezările articulare, precum și leziunile măduvei spinării reprezintă factori de risc puternici pentru TEV.^{23,24} Cancerul este un factor predispozant recunoscut pentru TEV. Riscul de TEV variază în

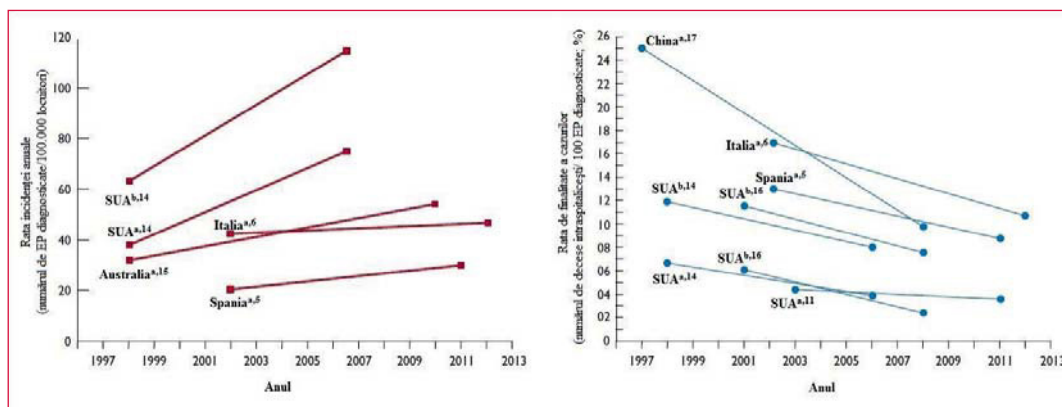


Figura 1 Tendințe la nivel mondial cu privire la ratele incidenței anuale (graficul din stânga) și ale mortalității (graficul din dreapta) EP, preluate din referințe variate.^{5,6,11,14-17} Reprodus cu permisiunea JACC 2016; 67: 976-90. EP=embolie pulmonară; SUA=Statele Unite ale Americii.

^a EP figurând ca diagnostic principal

^b S-a luat în considerare orice cod listat pentru EP

funcție de tipul de cancer,^{25,26} cancerul pancreatic, afecțiunile maligne hematologice, cancerul pulmonar, cancerul gastric și cancerul cerebral prezentând cel mai mare risc.^{27,28} În plus, cancerul este un factor de risc important pentru mortalitatea de orice cauză ce survine după un episod de TEV.²⁹

Medicamentele contraceptive orale care conțin estrogeni sunt asociate cu un risc crescut de TEV, iar utilizarea de contraceptive este cel mai frecvent factor de risc pentru TEV în rândul femeilor de vârstă fertilă.³⁰⁻³² Mai specific, contraceptivele orale combinate (care conțin atât un estrogen cât și un progestogen) sunt asociate cu o creștere de 2 până la 6 ori a riscului de TEV.^{32,33} În general, riscul absolut de TEV rămâne scăzut în rândul celor >100 milioane de persoane care utilizează contraceptive orale combinate la nivel mondial;³⁴ totuși, factorii de risc pentru TEV, incluzând trombofilia ereditară severă (discutată în secțiunea 8),³⁵ cresc acest risc. Contraceptivele orale

Tabel 3 Factori predispozanți pentru tromboembolismul venos (date modificate după Rogers et al.²³ și după Anderson și Spencer²⁴)

Factori de risc puternici (OR>10)

Fractură de membru inferior
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau fibrilație atrială/flutter atrial (în ultimele 3 luni)
Protezare de șold sau de genunchi
Traumatisme majore
Infarct miocardic (în ultimele 3 luni)
Antecedente de TEV
Leziuni ale măduvei spinării

Factori de risc moderați (OR 2-9)

Chirurgie artroscopică a genunchiului
Boli autoimune
Transfuzii
Catetere venoase centrale
Sonde și catetere intravenoase
Chimioterapie
Insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență respiratorie
Agenți de stimulare a eritropoezei
Terapie de substituție hormonală (în funcție de preparat)
Fertilizare in vitro
Contraceptive orale
Perioada postpartum
Infecții (mai ales pneumonii, infecții de tract urinar și HIV)
Boli inflamatorii intestinale
Cancer (risc maxim în cele metastazate)
Accident vascular cerebral cu paralizie
Tromboză venoasă superficială
Trombofilie

Factori de risc slabi (OR<2)

Repaus la pat >3 zile
Diabet zaharat
Hipertensiune arterială
Imobilizare din cauza poziției (ex. călătorii prelungite cu mașina sau cu avionul)
Vârsta avansată
Chirurgie laparoscopică (ex. colecistectomie)
Obezitate
Sarcină
Vene varicoase

HIV= virusul imunodeficienței umane; OR=odds ratio; TEV= tromboembolism venos.

combinat de a treia generație, conținând progestogeni cum ar fi desogestrel sau gestodene, sunt asociate cu un risc de TEV mai mare decât cel determinat de contraceptivele orale combinate de a doua generație, care conțin progestogeni cum ar fi levonorgestrel sau norgestrel.^{36,37} Pe de altă parte, dispozitivele intra-uterine care eliberează hormoni și anumite pilule care conțin exclusiv progesteron (utilizate în doze contraceptive) nu sunt asociate cu o creștere semnificativă a riscului de TEV,^{33,38} în consecință, în urma consilierii și a evaluării complete a riscului, aceste opțiuni sunt deseori propuse femeilor care prezintă un istoric personal sau familial semnificativ de TEV.

La femeile post-menopauză care primesc terapie de substituție hormonală, riscul de TEV variază în limite largi în funcție de preparatul utilizat.³⁹

Infecțiile reprezintă un factor declanșator comun pentru TEV.^{23,40,41} Transfuziile de sânge și agenții de stimulare ai eritropoezei se asociază, de asemenea, cu un risc crescut de TEV.^{23,42}

La copii, EP este de obicei asociată cu TVP și este rareori neprovocată. Afecțiunile medicale cronice grave și utilizarea cateterelor venoase centrale se consideră a fi factori declanșatori probabili ai EP.⁴³

TEV poate fi privit ca parte a continuumului bolilor cardiovasculare, iar factorii de risc obișnuiți - cum ar fi fumatul, obezitatea, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat⁴⁴⁻⁴⁷ sunt comuni cu cei ai patologiei arteriale, în special ai aterosclerozei.⁴⁸⁻⁵¹ Totuși, aceasta poate fi o asocieră indirectă, mediată, cel puțin în parte, de complicațiile bolii coronariene și, în cazul fumatului, de către cancer.^{52,53} Infarctul miocardic și insuficiența cardiacă cresc riscul de EP.^{54,55} Viceversa, pacienții cu TEV au un risc crescut de a dezvolta ulterior infarct miocardic și accident vascular cerebral sau embolizări periferice.⁵⁶

3.3 Fiziopatologie și factori determinanți ai evoluției

EP acută interferează atât cu statusul circulator, cât și cu schimbul gazos. Insuficiența ventriculară dreaptă (VD)

cauzată de o suprasarcină presională reprezintă cauza principală de deces în EP severă.

Presiunea din artera pulmonară (PAP) crește dacă >30-50% din suprafața totală a secțiunii transversale a patului arterial pulmonar este obstrucționată de emboli trombotici.⁵⁷ Vasoconstricția indusă de EP, mediată de eliberarea de tromboxan A2 și serotonină, contribuie la creșterea inițială a rezistenței vasculare pulmonare (RVP) după EP.⁵⁸ Obstrucția anatomică și vasoconstricția hipoxică duc la o creștere a RVP și la o scădere proporțională a complianței arteriale.⁵⁹

Creșterea bruscă a RVP duce la dilatarea VD, ceea ce modifică proprietățile contractile ale miocardului VD prin intermediul mecanismului Frank-Starling. Creșterea presiunii și a volumului VD determină creșterea tensiunii parietale și întinderea miocitelor. Timpul de contracție al VD este prelungit, în timp ce activarea neuromorală duce la stimulare inotropă și cronotropă. Împreună cu vasoconstricția sistemică, aceste mecanisme compensatorii cresc PAP, ameliorând fluxul din patul vascular pulmonar obstrucționat, și stabilizând astfel temporar tensiunea arterială (TA) sistemică. Totuși, gradul de adaptare imediată este limitat, deoarece un VD cu pereți subțiri, fără precondiționare, este incapabil să genereze o PAP medie >40 mmHg.

Prelungirea timpului de contracție al VD în timpul diastolei precoce a ventriculului stâng (VS), conduce la bombarea spre stânga a septului interventricular.⁶⁰ Desincronizarea celor doi ventriculi poate fi amplificată de apariția blocului de ramură dreaptă. Prin urmare, umplerea VS este obstrucționată în diastola precoce, iar acest lucru poate duce la o reducere a debitului cardiac (DC) și poate contribui la hipotensiunea sistemică și instabilitatea hemodinamică.⁶¹

După cum s-a descris mai sus, activarea neuromorală excesivă din EP poate fi atât rezultatul unei tensiuni parietale anormale a VD, cât și a șocului circulator. Evidențierea infiltratelor inflamatorii masive în miocardul VD la pacienții care au decedat în primele 48 ore de la debutul EP acute, poate fi explicată prin nivelele ridicate de epinefrină eliberată ca urmare a “miocarditei” induse de EP.⁶² Acest răspuns inflamator ar putea explica instabilitatea hemodinamică secundară ce apare uneori la 24-48 de ore după EP acută, deși recurența precoce a EP poate fi o explicație alternativă în unele din aceste cazuri.

În final, asocierea dintre nivelele circulante ridicate ale biomarkerilor de leziune miocardică și o evoluție precoce nefavorabilă, indică faptul că ischemia VD prezintă importanță fiziopatologică în faza acută a EP.^{63,64} Deși infarctul de VD consecutiv unei EP este rar, este posibil

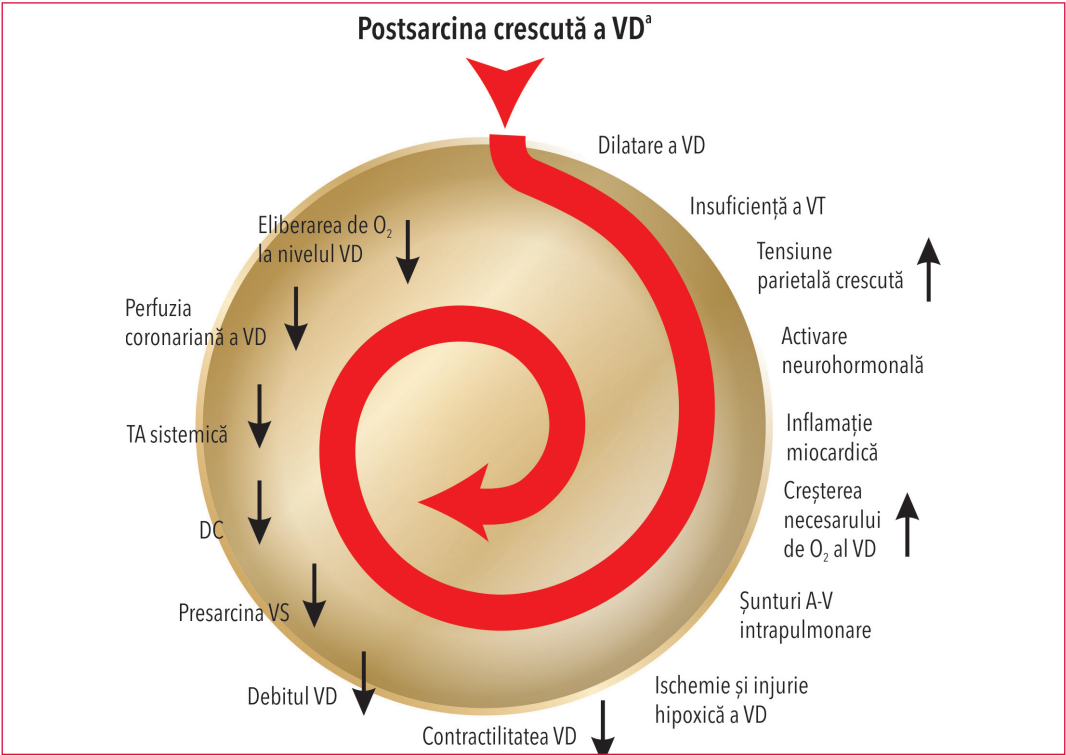


Figura 2 Factorii cheie care contribuie la colapsul hemodinamic și la deces în embolia pulmonară acută (modificat cu permisiune după Konstantinides et al.)⁶⁵

A-V = arterio-venos; TA = tensiunea arterială; DC = debitul cardiac; VS = ventriculul stâng; O₂ = oxigen; VD = ventriculul drept; VT = valva tricuspidă.

^a Secvența exactă a evenimentelor consecutive creșterii postsarcinii VD nu este deplin înțeleasă.

Tabel 4 Definiția instabilității hemodinamice, ce conturează embolia pulmonară acută cu risc înalt (una dintre următoarele manifestări clinice la prezentare)

Stop cardiac	Șoc obstructiv ⁶⁸⁻⁷⁰	Hipotensiune arterială persistentă
Necesită resuscitare cardio-pulmonară	TA sistolică <90 mmHg, sau necesar de medicație vasopresoare pentru a atinge o TA ≥90 mmHg, în pofida umplerii volemică adecvate	TA sistolică <90 mmHg, sau scădere a TA sistolice cu ≥40 mmHg, care durează mai mult de 15 minute și nu este determinată de către o aritmie cu debut recent, hipovolemie sau sepsis
	Și	
	Hipoperfuzie periferică (status mental alterat; tegumente reci, cianotice; oligurie/anurie; lactat seric crescut)	

TA=tensiune arterială.

ca dezechilibrul dintre cererea și oferta de oxigen să poată conduce la lezarea miocitelor cardiace și la reducerea suplimentară a forței de contracție. Hipotensiunea sistemică reprezintă un element critic al acestui proces, conducând la afectarea presiunii de perfuzie coronariene către un VD supraîncărcat.

Efectele negative ale EP acute asupra miocardului VD și asupra circulației sunt cuprinse în Figura 2.

Insuficiența respiratorie din EP este, predominant, consecința tulburărilor hemodinamice.⁶⁶ DC redus determină desaturarea sângelui venos mixt. Zonele cu flux redus de la nivelul arterelor pulmonare obstrucționate, combinate cu zonele cu hipervascularizație din patul capilar deservit de vase care nu sunt obstrucționate, determină apariția unui dezechilibru de ventilație-perfuzie, ce contribuie la hipoxemie. În aproximativ o treime din pacienți, poate fi detectat ecocardiografic un șunt dreapta-stânga printr-un foramen ovale patent; acesta este produs de un gradient de presiune inversat între atrii drept (AD) și atrii stâng și poate duce la hipoxemie severă și risc crescut de embolie paradoxală și accident vascular cerebral.⁶⁷ În final, chiar dacă nu afectează hemodinamica, embolii distali mici pot crea zone de hemoragie alveolară, determinând hemoptizie, pleurită și revărsat pleural, de obicei în cantitate redusă. Această formă de prezentare clinică este cunoscută sub numele de «infarct pulmonar». Efectul său asupra schimbului de gaze este scăzut în mod normal, dar nu și la pacienții cu patologie cardiorespiratorie preexistentă.

Având în vedere considerațiile fiziopatologice de mai sus, insuficiența acută a VD, definită ca un sindrom rapid progresiv prezentând congestie sistemică rezultată în urma umplerii deficitare și/sau a debitului redus al VD,⁶⁸ reprezintă un determinant major al severității și evoluției EP acute. Prin urmare, simptomele clinice și semnele de insuficiență VD evidentă și instabilitatea hemodinamică indică un risc înalt de mortalitate precoce (intraspitalicească sau la 30 de zile). EP cu risc înalt este definită prin prezența instabilității hemodinamice și include formele de prezentare clinică prezentate în Tabelul 4.

Fiind o situație imediat amenințătoare vital, EP cu risc înalt necesită un diagnostic de urgență (pe baza suspiciunii) și o strategie terapeutică (pe baza confirmării sau dacă gradul de suspiciune este suficient de ridicat), așa se subliniază în secțiunea 7. Cu toate acestea, absența insta-

bilității hemodinamice nu exclude disfuncția incipientă (și eventual progresivă) de VD și deci un risc precoce crescut asociat cu PE. În cadrul acestei categorii importante de pacienți, evaluarea ulterioară (prezentată în secțiunile 5 și 7) este necesară pentru a determina nivelul de risc și pentru a adapta în consecință managementul decizional.

4 Diagnostic

Conștientizarea tot mai crescută a bolii tromboembolice venoase și disponibilitatea tot mai ridicată a testelor imagistice non-invasive, în principal a angiografiei pulmonare prin tomografie computerizată (APTC), au generat o tendință a clinicienilor de a suspiciiona și de a iniția un algoritm diagnostic pentru EP mai frecvent decât în trecut. Această schimbare de atitudine este ilustrată de ratele de confirmare a EP în rândul pacienților care au fost supuși examinărilor diagnostice: valorile înregistrate au fost de sub 5% în studiile nord-americane recente, contrastând evident cu prevalența de aproximativ 50% raportată la începutul anilor 1980.⁷¹

Prin urmare, este esențial ca, atunci când se evaluează strategiile diagnostice non-invasive pentru EP din ziua de azi, să se asigure că acestea sunt capabile să excludă cu certitudine EP la pacienții care prezintă o probabilitate pre-test de prezență a bolii mai degrabă redusă.⁷² În schimb, un test pozitiv ar trebui să prezinte o specificitate adecvată pentru a stabili indicația de tratament anticoagulant.

4.1 Prezentarea clinică

Semnele și simptomele de EP acută nu sunt specifice. În cele mai multe cazuri, EP este suspiciunată la un pacient ce se prezintă cu dispnee, durere toracică, sincopă sau pre-sincopă, sau hemoptizie.⁷³⁻⁷⁵ Instabilitatea hemodinamică este o formă de prezentare clinică rară dar importantă, deoarece indică o EP centrală sau extinsă, cu rezervă hemodinamică semnificativ redusă. Sincopa poate apărea, fiind asociată cu o mai mare prevalență a instabilității hemodinamice și a disfuncției VD.⁷⁶ În schimb, conform rezultatelor unui studiu recent, EP acută poate fi frecvent întâlnită la pacienții care se prezintă cu sincopă (17%), chiar în prezența unei explicații alternative.⁷⁷

În unele situații, EP poate fi asimptomatică sau descoperită incidental în cadrul explorărilor diagnostice pentru o altă patologie.

Dispneea poate fi acută și severă în EP centrală; în EP periferice mici, este de obicei ușoară și tranzitorie. La pacienții cu insuficiență cardiacă sau patologie pulmonară pre-existente, agravarea dispneei poate fi unicul simptom sugestiv pentru EP. Durerea toracică este un simptom frecvent în EP și este de obicei provocată de iritația pleurală cauzată de embolii distali care au determinat infarct pulmonar.⁷⁸ În EP centrală, durerea toracică poate avea un caracter tipic anginos, reflectând posibil o ischemie a VD, și necesitând diagnostic diferențial cu sindromul coronarian acut sau cu disecția de aortă.

Pe lângă aceste simptome, cunoașterea factorilor predispozanți pentru TEV este importantă în determinarea probabilității clinice de apariție a bolii, care crește în paralel cu numărul de factori predispozanți prezenți; totuși, în 40% din pacienții cu EP, niciun factor predispozant nu a fost evidențiat.⁷⁹ Hipoxemia este frecventă, însă ≤40% din pacienți au o saturare arterială a oxigenului (SaO₂) în limite normale și 20% prezintă un gradient alveolo-arterial al oxigenului normal.^{80,81} Hipocapnia este, de asemenea, frecvent întâlnită. Radiografia toracică este deseori anormală și, deși rezultatele sunt de obicei nespecifice în EP, ar putea fi utilă pentru excluderea altor cauze de dispnee sau de durere toracică.⁸² Modificările electrocardiografice sugestive pentru suprasolicitarea VD- cum ar fi inversarea undelor T în derivațiile VI-V4, un aspect QR în VI, un aspect tip SIQ3T3, și un bloc complet sau incomplet de ramură dreaptă- se regăsesc de obicei în cazurile mai severe de EP;⁸³ în cazurile mai ușoare, singurul aspect anormal ar putea fi tahicardia sinusală, întâlnită la 40% dintre pacienți. În fine, aritmiile atriale, îndeosebi fibrilația atrială, ar putea fi asociate cu EP acută.

4.2 Evaluarea probabilității clinice (pre-test)

Asocierea dintre simptome și semne clinice cu prezența unor factori predispozanți pentru TEV permite clasificarea pacienților cu EP suspectată în categorii distincte de probabilitate clinică sau pre-test, ceea ce corespunde unei prevalențe în creștere a episoadelor de EP confirmată. Această evaluare pre-test poate fi efectuată fie printr-un raționament clinic implicit (empiric), fie prin utilizarea unor scoruri predictive. Ținând cont că probabilitatea post-test (după un test imagistic) de EP depinde nu doar de caracteristicile proprii ale testului diagnostic, ci și de probabilitatea pre-test, aceasta reprezintă o treaptă esențială în cadrul tuturor algoritmilor diagnostici pentru EP.

Importanța raționamentului clinic empiric a fost confirmată în numeroase serii mari de cazuri.^{84,85} Raționamentul clinic include de obicei teste uzuale pentru diagnosticul diferențial, cum ar fi radiografia toracică sau electrocardiograma. Cu toate acestea, judecata clinică nu este standardizată; ca urmare au fost elaborate câteva scoruri explicite de predicție clinică. Dintre acestea, cele

mai utilizate scoruri de predicție clinică sunt reprezentate de scorul Geneva revizuit (Tabelul 5) și de scorul Wells (a se vedea Tabelul 1 din Supliment).⁸⁶ Ambele scoruri au fost simplificate în încercarea de a crește adoptarea lor în practica clinică;^{87,88} versiunile simplificate au fost validate extern.^{89,90}

Indiferent de scorul utilizat, proporția pacienților cu EP confirmată este estimată a fi în jur de 10% în categoria cu probabilitate scăzută, 30% în categoria cu probabilitate intermediară și 65% în cazul categoriei cu probabilitate înaltă.⁹² Când se utilizează clasificarea cu două nivele, procentul de pacienți cu EP confirmată este de aproximativ 12% în cadrul categoriei cu EP improbabilă și de 30% în cazul categoriei cu EP probabilă.⁹² O comparare prospectivă directă a acestor scoruri a confirmat o performanță diagnostică similară.

Tabel 5 Scorul Geneva revizuit pentru predicția clinică a EP

Parametri	Punctajul scorului de decizie clinică	
	Versiunea originală ⁹¹	Versiunea simplificată ⁸⁷
Antecedente de EP/ TVP	3	3
Frecvența cardiacă		
75-94 bpm	3	1
≥95 bpm	5	2
Intervenție chirurgicală sau fractură în ultima lună	2	1
Hemoptizie	2	1
Cancer activ	2	1
Durere unilaterală de membru inferior	3	1
Durere la palparea profundă a venelor de la nivelul unui membru inferior și edem unilateral	4	1
Vârsta ≥65 de ani	1	1
Probabilitate clinică		
<i>Scor pe 3 niveluri</i>		
Scăzut	0-3	0-1
Intermediar	4-10	2-4
Înalt	≥11	≥5
<i>Scor pe 2 niveluri</i>		
TEP improbabil	0-5	0-2
TEP probabil	≥6	≥3

bpm = bătăi pe minut; TVP = tromboză venoasă profundă; TEP = tromboembolism pulmonar.

4.3 Evitarea utilizării excesive a testelor diagnostice pentru embolie pulmonară

Investigarea EP la fiecare pacient cu dispnee sau durere toracică ar genera costuri ridicate și complicații generate de explorările inutile. Criteriile de excludere ale EP (PERC) au fost concepute pentru pacienții din departamentele de urgență cu scopul de a selecta, pe fundamente clinice, pacienții a căror probabilitate de a avea EP este atât de redusă încât explorările diagnostice nici măcar nu ar trebui inițiate.⁹³ Acestea sunt compuse din opt variabile clinice care sunt semnificativ asociate cu absența EP: vârsta <50 de ani; puls <100 bătăi pe minut; SaO_2 >94%; absența edemului unilateral la nivelul membrelor inferioare; fără hemoptizii; fără traumatisme sau intervenții chirurgicale recente; fără antecedente de TEV; fără consum de preparate hormonale orale. Rezultatele unui studiu de validare prospectiv,⁹⁴ și cele ale unui studiu randomizat de management al non-inferiorității,⁹⁵ au sugerat că PE poate fi exclusă în condiții de siguranță la pacienții cu probabilitate clinică scăzută care, în plus, întrunesc toate criteriile din scorul PERC. Totuși, prevalența generală scăzută a EP în aceste studii^{94,95} nu susține generalizarea acestor rezultate.

4.4 Determinarea D-dimerilor

Nivelul plasmatic al D-dimerilor este crescut în cazul unei tromboze acute din cauza activării simultane a coagulării și a fibrinolizei. Valoarea predictivă negativă a D-dimerilor este înaltă, o valoare normală a acestora făcând puțin probabilă prezența EP sau TVP. Pe de altă parte, valoarea predictivă pozitivă a unor nivele serice crescute a D-dimerilor este scăzută, determinarea D-dimerilor nefiind utilă pentru confirmarea EP. De asemenea, D-dimerii sunt mai frecvent crescuți la pacienții cu neoplazii,^{96,97} la pacienții spitalizați^{89,98} în infecțiile severe sau bolile inflamatorii, și în timpul sarcinii.^{99,100} În consecință, numărul de pacienți la care D-dimerii trebuie măsurați pentru a exclude o singură EP (numărul necesar pentru testare) crește de la 3 în populația generală a unui departament de urgență până la ≥ 10 în situațiile specifice enumerate mai sus.

Deoarece există o serie de teste disponibile pentru D-dimeri, clinicienii ar trebui să conștientizeze performanța diagnostică a testului utilizat în propriul spital. Testele cantitative ELISA sau testele derivate din ELISA au o sensibilitate diagnostică de $\geq 95\%$ și, prin urmare, pot fi folosite pentru excluderea EP la pacienții cu probabilitate pre-test redusă sau moderată. În departamentul de urgență, un test D-dimer ELISA negativ, în asociere cu probabilitatea clinică, poate exclude boala fără testări suplimentare la aproximativ 30% dintre pacienții suspecți de EP.¹⁰¹⁻¹⁰³ Studiile care au urmărit evoluția pacienților au arătat că riscul trombotic la 3 luni a fost <1% la pacienții cu probabilitate clinică scăzută sau intermediară cărora nu li s-a prescris tratament pe baza unui rezultat negativ al testării.¹⁰⁴

4.4.1 Ajustarea în funcție de vârstă a valorilor de referință pentru D-dimeri

Specificitatea D-dimerilor în cazurile cu EP suspectată scade în mod constant odată cu vârsta, până la aproape 10% în cazul pacienților >80 ani.¹⁰⁵ Utilizarea unor valori limită ajustate în funcție de vârstă, ar putea ameliora utilitatea testării D-dimerilor la vârstnici. Un studiu multinațional prospectiv de management a evaluat o valoare de referință deja validată anterior pentru D-dimeri (vârsta $\times 10 \mu\text{g/L}$, pentru pacienții peste 50 de ani) într-o cohortă de 3346 de pacienți.¹⁰⁶ Pacienții cu o valoare normală a D-dimerilor, adaptată în funcție de vârstă, nu au efectuat APTC; au fost lăsați fără tratament și urmăriți pentru o perioadă de 3 luni. Dintre cei 766 de pacienți care aveau ≥ 75 de ani, 673 nu prezentau o probabilitate clinică crescută. Utilizarea unei valori de referință ajustată în funcție de vârstă pentru D-dimeri (în locul unui "standard" de $500 \mu\text{g/L}$) a crescut numărul de pacienți la care EP a putut fi exclusă de la 6,4% la 30%, fără rezultate fals-negative adiționale.¹⁰⁶

4.4.2 Adaptarea valorilor de referință ale D-dimerilor la probabilitatea clinică

Un studiu prospectiv de management a utilizat algoritmul clinic decizional "YEARS", care conține trei aspecte clinice ale scorului Wells (a se vedea Tabelul I din Supliment)- și anume semne de TVP, hemoptizii, și diagnosticul de EP mai probabil decât alt diagnostic alternativ- plus concentrația D-dimerilor.¹⁰⁷ EP s-a considerat a fi exclusă la pacienții fără aspecte clinice și niveluri ale D-dimerilor <1000 ng/ml sau la pacienții cu unul sau mai multe semne clinice și niveluri ale D-dimerilor <500 ng/ml. La toți ceilalți s-a efectuat APTC. Dintre cei 2946 de pacienți (85%) la care EP a fost exclusă de la început și cărora nu li s-a recomandat tratament, 18 [0,61%, 95% interval de confidență (CI) 0,36-0,96%] au fost diagnosticați cu TEV simptomatic pe parcursul celor 3 luni de monitorizare. Utilizând acest algoritm, efectuarea APTC a fost evitată la 48% dintre pacienții incluși, comparativ cu 34% dacă ar fi fost aplicat scorul Wells și un prag fix al D-dimerilor de 500 ng/mL .¹⁰⁷

4.4.3 Testarea D-dimerilor la locul de îngrijire (point-of-care)

În anumite situații, în special în medicina comunitară sau de îngrijire primară, testarea „pe loc” a D-dimerilor poate avea avantaje comparativ cu dirijarea pacientului la un laborator central în vederea testării acestora. Acest aspect ar avea aplicabilitate particulară în zonele izolate, unde accesul la asistența medicală este limitat.^{108,109} Cu toate acestea, testele rapide au o sensibilitate și valoare predictivă negativă mai reduse comparativ cu testarea D-dimerilor într-un laborator. Într-un review sistematic și o meta-analiză, sensibilitatea testării rapide a D-dimerilor a fost de 88% (95% CI 83-92%), în timp ce testarea convențională, la laborator, a D-dimerilor a avut o sensibilitate de cel puțin 95%.¹¹⁰ Ca urmare, testarea rapidă a D-dimerilor trebuie utilizată doar la pacienții cu o probabilitate pre-test scăzută. În aceste situații, EP a putut fi exclusă la 46% din pacienții cu suspiciune de EP fără a

se continua cu explorările imagistice (cu o rată de eșec de 1,5%), așa cum a fost sugerat de un studiu prospectiv efectuat în cadrul îngrijirii primare din Olanda.¹¹¹

4.5 Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată

APTC de tip multi-detector este metoda de elecție pentru explorarea imagistică a vascularizației pulmonare la pacienții cu suspiciune de EP. Această explorare permite vizualizarea arterelor pulmonare până la nivel subsegmentar.¹¹²⁻¹¹⁴ *Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) II a evidențiat o sensibilitate de 83% și o specificitate de 96% pentru APTC (preponderent cu patru detectori) în diagnosticul EP.¹¹⁵ PIOPED II a evidențiat de asemenea influența probabilității clinice pre-test asupra valorii predictive a APTC multidetector. La pacienții cu probabilitate clinică de EP scăzută sau intermediară, un rezultat aCTP negativ a avut o valoare predictivă negativă înaltă pentru EP (96%, respectiv 89%), în timp ce aceasta a fost de doar 60% la cei cu probabilitate pre-test înaltă. Dimpotrivă, valoarea predictivă pozitivă a unui rezultat APTC pozitiv a fost crescută (92-96%) la pacienții cu probabilitate clinică intermediară sau înaltă, dar mult mai redusă (58%) la pacienții cu o probabilitate de EP pre-test scăzută.¹¹⁵ De aceea, clinicianul trebuie să fie în mod deosebit precaut în cazul unei discordanțe între raționamentul clinic și rezultatul APTC.

Mai multe studii au furnizat dovezi în favoarea APTC ca metodă imagistică de sine stătătoare pentru excluderea EP. Analizate împreună, aceste date sugerează că un rezultat APTC negativ este un criteriu adecvat pentru excluderea EP la pacienții cu probabilitate clinică de EP intermediară sau scăzută. Pe de altă parte, rămâne controversată necesitatea de a investiga suplimentar pacienții cu probabilitate clinică înaltă și rezultat APTC negativ.

Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HPTEC) este o sechelă tardivă, potențial fatală a EP, însă nu trebuie omisă prezența unei HPTEC pre-existente la pacienții investigați pentru suspiciunea de EP acută. Semnele de HPTEC evidențiate prin APTC sunt enumerate în Tabelul 2 din Supliment; diagnosticul și managementul HPTEC sunt discutate în secțiunea 10.

Avantajele majore, punctele slabe/limitările și aspectele ce țin de iradiere, legate de utilizarea APTC în diagnosticul EP sunt rezumate în Tabelul 6.

4.6 Scintigrafia pulmonară

Scintigrafia planară de ventilație-perfuzie [V/Q (*scintigrafie pulmonară*)] este un test diagnostic validat pentru suspiciunea de EP. Scintigrafiile de perfuzie sunt combinate cu studii de ventilație, pentru care pot fi utilizați mai mulți trăsori, cum ar fi gaz Xenon-133, gaz Kripton-81, aerosoli marcați cu Technetiu-99m, sau microparticule de carbon marcate cu Technetiu-99m (Technegas).

Scopul scintigrafiei de ventilație este de a crește specificitatea: în EP acută, ventilația este de așteptat să fie normală în segmentele hipoperfuzate (mismatch-nepotrivire). Fiind o procedură care evită utilizarea substanței de contrast și care determină o iradiere redusă, scintigrafia

de ventilație/perfuzie poate fi aplicată în mod preferențial la pacienții din ambulator având probabilitate clinică redusă și radiografie toracică normală, la tineri (în special la femei), în timpul sarcinii, la pacienți cu istoric de anafilaxie indusă de substanța de contrast și la pacienții cu insuficiență renală severă.¹¹⁶

Rezultatele testelor de scintigrafie pulmonară planară sunt frecvent clasificate în funcție de criteriile stabilite în studiul PIOPED.¹¹⁷ Aceste criterii au reprezentat subiect de dezbateri, și au fost revizuite.^{118,119} În scopul facilitării comunicării cu clinicienii este de preferat o clasificare pe trei nivele: test normal (excluză EP), test cu probabilitate înaltă (diagnostic de EP considerat la majoritatea pacienților) și rezultat non-diagnostic.¹²⁰⁻¹²² Studiile prospective de urmărire a evoluției pacienților au sugerat că este sigură neinițierea tratamentului anticoagulant la cei cu test de perfuzie normal. Acest lucru a fost confirmat de către un studiu randomizat care a comparat scintigrafia de ventilație/perfuzie cu APTC.¹²² O analiză din studiul PIOPED II a sugerat că un rezultat scintigrafic cu probabilitate înaltă poate confirma EP, cu toate că alte surse sugerează că valoarea predictivă pozitivă a unui test scintigrafic cu probabilitate înaltă nu este suficientă pentru a confirma EP la pacienții cu probabilitate clinică scăzută.^{123,124}

Efectuarea doar a unei singure scintigrafii de perfuzie ar putea fi acceptabilă la pacienții cu radiografie toracică normală; în această situație, orice defect de perfuzie ar fi considerat un „mismatch”. Frecvența crescută a rezultatelor non-diagnostice reprezintă o limitare, deoarece indică nevoia unor teste diagnostice suplimentare. Au fost propuse diverse strategii pentru depășirea acestei probleme, mai ales încorporarea probabilității clinice. Deși utilizarea scintigrafiei de perfuzie și a radiografiei toracice împreună cu criteriile din *Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis* (PISAPED) ar putea fi asociate cu o rată redusă a rezultatelor neconcludente, sensibilitatea pare prea scăzută pentru a exclude EP și prin urmare această abordare ar putea fi mai puțin sigură comparativ cu APTC.^{123,125}

Numeroase studii sugerează că achiziția tomografică folosind tomografia computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT), cu sau fără CT cu doză redusă, poate reduce frecvența rezultatelor non-diagnostice până la valori reduse de 0-5%.^{121,126-128} Totuși, majoritatea studiilor care au raportat asupra acurateții SPECT prezintă limitări cauzate de designul lor retrospectiv^{129,130} sau chiar de includerea propriu-zisă a SPECT în standardul de referință,¹²⁷ doar un singur studiu utilizând un algoritm diagnostic validat.¹³¹ Criteriile diagnostice pentru SPECT au variat și ele; cele mai multe studii au definit EP ca fiind unul sau două defecte de perfuzie, în absența defectelor de ventilație, dar aceste criterii nu sunt utilizate frecvent în practica clinică. În plus, tehnica optimă de scanare (SPECT de perfuzie, V/Q SPECT, SPECT de perfuzie cu CT nativ) rămâne a fi definită. În final, puține studii privind evoluția sunt disponibile, și acestea cu urmărire incompletă.¹³² Sunt necesare studii prospective pe scară largă pentru a valida tehnicile SPECT.

Avantajele majore, punctele slabe/limitările și aspectele ce țin de iradiere, legate de utilizarea scintigrafiei

Tabel 6 Explorări imagistice pentru diagnosticul EP

	Avantaje	Dezavantaje/Limitări	Aspecte legate de iradierea
APTC	• Accesibilitate crescută în orice moment în majoritatea centrelor • Acuratețe excelentă • Validat în studii prospective, de evoluție • Rată scăzută de rezultate neconcludente (3-5%) • Poate obiectiva alte diagnostice, în caz de excludere a EP • Timp scurt de achiziție a imaginilor	• Expunerea la radiații • Expunerea la substanța de contrast iodată: - utilizare limitată în caz de alergie la iod și hipertiroidism - riscuri în cazul femeilor însărcinate sau care alăptează - contraindicat în insuficiența renală severă • Tendință la utilizare exagerată datorită accesibilității • Utilitate clinică neconfirmată în diagnosticul EP subsegmentare	• Doza eficientă de radiații 3-10 mSv • Expunerea semnificativă la radiații a țesutului mamar în cazul femeilor tinere
Scintigrafia planară de V/P	• Practic fără contra-indicații • Relativ ieftină • Validată în studii prospective, de evoluție	• Nu este imediat accesibilă în toate centrele • Rezultate exprimate ca rapoarte de probabilitate • Neconcludentă în 50% din cazuri • Nu poate oferi diagnostice alternative dacă se exclude EP	• Doze de radiații mai scăzute decât în cazul APTC, doza eficientă de aproximativ 2 mSv
Scintigrafie cu achiziție SPECT V/P	• Practic fără contraindicații • Cea mai redusă rată de teste non-diagnostice (<3%) • Acuratețe superioară conform datelor actuale • Interpretare binară ("EP prezentă" versus "EP absentă")	• Tehnici variabile • Variabilitate a criteriilor diagnostice • Nu poate oferi diagnostice alternative dacă se exclude EP • Nu este validată în studii prospective, de evoluție	• Iradiere mai scăzută comparativ cu APTC, doza eficientă de aproximativ 2 mSv
Angiografia pulmonară	• "Standardul de aur" istoric	• Procedură invazivă • Nu este imediat accesibilă în toate centrele	• Cea mai mare iradiere, doză eficientă de 10-20 mSv

APTC=angiografia pulmonară prin tomografie computerizată; mGy=milligray; mSv=millisieverts; EP=embolie pulmonară; SPECT=tomografie computerizată prin emisii de fotoni; V/P=ventilație/perfuzie (scintigrafie pulmonară)

^a Doza efectivă de radiații este exprimată în mSv (doza în mSv= doza absorbită în mGy x factorul de pondere [1,0 pentru radiații X] x factorul de pondere tisular)

^b Pentru comparație, doza eficientă a întregului organism primită ca urmare a unei examinări cu raze X toracice este de 0,1 mSv.¹⁴¹

V/Q și a V/Q SPECT în diagnosticul EP sunt rezumate în Tabelul 6.

4.7 Angiografia pulmonară

Pentru multe decenii, angiografia pulmonară a reprezentat „standardul de aur” pentru diagnosticul sau excluderea EP, dar actualmente este rar efectuată având în vedere că APTC este o metodă mai puțin invazivă, care oferă o acuratețe diagnostică similară.¹³³ Diagnosticul de EP acut se bazează pe evidențierea directă a trombului în două incidențe, fie sub forma unui defect de umplere, fie ca amputare a unei ramuri arteriale pulmonare.¹³⁴ Trombii cu dimensiuni reduse de până la 1-2 mm localizați la nivelul arterelor subsegmentare pot fi vizualizați prin angiografie de subtracție digitală, dar la acest nivel există o variabilitate substanțială în funcție de observator.^{135,136}

Angiografia pulmonară nu este lipsită de riscuri. Într-un studiu care a inclus 1111 de pacienți, mortalitatea legată de procedură a fost de 0.5%, complicațiile majore nefatale au survenit într-o proporție de 1% iar complicațiile minore într-un procent de 5%.¹³⁷ Majoritatea deceselor

s-au produs la pacienți cu instabilitate hemodinamică sau insuficiență respiratorie. Cantitatea de substanță de contrast ar trebui redusă, cu evitarea injectărilor neselective la pacienții cu instabilitate hemodinamică.¹³⁸

Avantajele majore, punctele slabe/limitările și aspectele ce țin de iradiere, legate de utilizarea angiografiei pulmonare în diagnosticul EP sunt rezumate în Tabelul 6.

4.8 Angiografia prin rezonanță magnetică

Angiografia prin rezonanță magnetică (ARM) a fost evaluată timp de mai mulți ani în ceea ce privește suspiciunea de EP. Totuși, rezultatele studiilor pe scară largă^{139,140} arată că această tehnică, deși promițătoare, nu este încă pregătită pentru practica clinică din cauza sensibilității sale scăzute, a proporției crescute de rezultate neconcludente și a disponibilității reduse în majoritatea departamentelor de urgență. Ipoteza conform căreia o examinare ARM negativă combinată cu absența TVP proximale la ultrasonografia venoasă prin compresie (USC) poate

excluse în condiții de siguranță EP semnificativă clinic este în prezent investigată într-un studiu multicentric care urmărește evoluția pacienților [ClinicalTrials.gov National Clinical Trial (NCT) numărul 02059551].

4.9 Ecocardiografia

EP acută poate determina supraîncărcare presională și disfuncție de VD, aspecte ce pot fi obiectivate prin ecocardiografie. Ținând cont de geometria particulară a VD, nu există un parametru ecocardiografic specific care să ofere în mod rapid informații precise în ceea ce privește dimensiunea sau funcția VD. De aceea, criteriile ecografice pentru diagnosticul EP au variat în diverse studii. Din cauza valorii predictive negative raportate a fi de 40-50%, un rezultat ecografic negativ nu poate exclude EP.^{124,142,143} Pe de altă parte, semnele supraîncărcării sau a disfuncției de VD se pot regăsi în absența EP acute, și pot fi prezente din cauza unei patologii cardiace sau respiratorii concomitente.¹⁴⁴

Aspectele ecocardiografice ale supraîncărcării sau ale disfuncției VD sunt reprezentate grafic în Figura 3. Dilatarea VD se regăsește la cel puțin 25% dintre pacienții cu EP la examinare prin ecocardiografie transtoracică (ETT) și este utilă pentru stratificarea riscului în această patologie.¹⁴⁵ Despre aspectele ecocardiografice mai specifice s-a raportat că ar prezenta o valoare predictivă

pozitivă înaltă în EP, chiar în prezența unei patologii cardio-respiratorii preexistente. Astfel, asocierea unui timp de accelerare pulmonar (măsurat în tractul de eiecție al VD) <60 ms cu un gradient sistolic maxim la nivelul valvei tricuspide <60 mmHg (semnul „60/60”) sau cu scăderea contractilității peretelui liber al VD comparativ cu apexul „ecocardiografic” al VD (semnul McConnell), este sugestivă pentru EP.¹⁴⁶ Totuși, aceste aspecte sunt prezente în doar ~12%, respectiv 20% dintre pacienții cu EP, neselectați.¹⁴⁵ Detectarea semnelor ecocardiografice de supraîncărcare presională a VD ajută la diferențierea între EP acută și hipokinezia sau akinezia peretelui liber al VD cauzate de un infarct al VD, care ar putea mima semnul McConnell.¹⁴⁷ Trebuie menționat că la 10% dintre pacienții cu EP, ecocardiografia poate evidenția aspecte incidentale potențial înșelătoare, cum ar fi disfuncția sistolică semnificativă a VS sau boli cardiace valvulare.¹⁴⁵ Scăderea excursiei sistolice a planului inelului tricuspidian (TAPSE) ar putea fi de asemenea prezentă la pacienții cu EP.^{148,149} Parametrii ecografici ai funcției VD derivați din ecografia Doppler tisular și din evaluarea strainului parietal ar putea fi și ei influențați de prezența EP acute (Figura 3). Cu toate acestea, probabil că au sensibilitate scăzută ca determinări de sine stătătoare și pot fi normali la pacienții stabili hemodinamici în pofida prezenței EP.^{150,151}

Examinarea ecocardiografică nu este obligatorie ca parte a algoritmului diagnostic la pacienții stabili hemo-

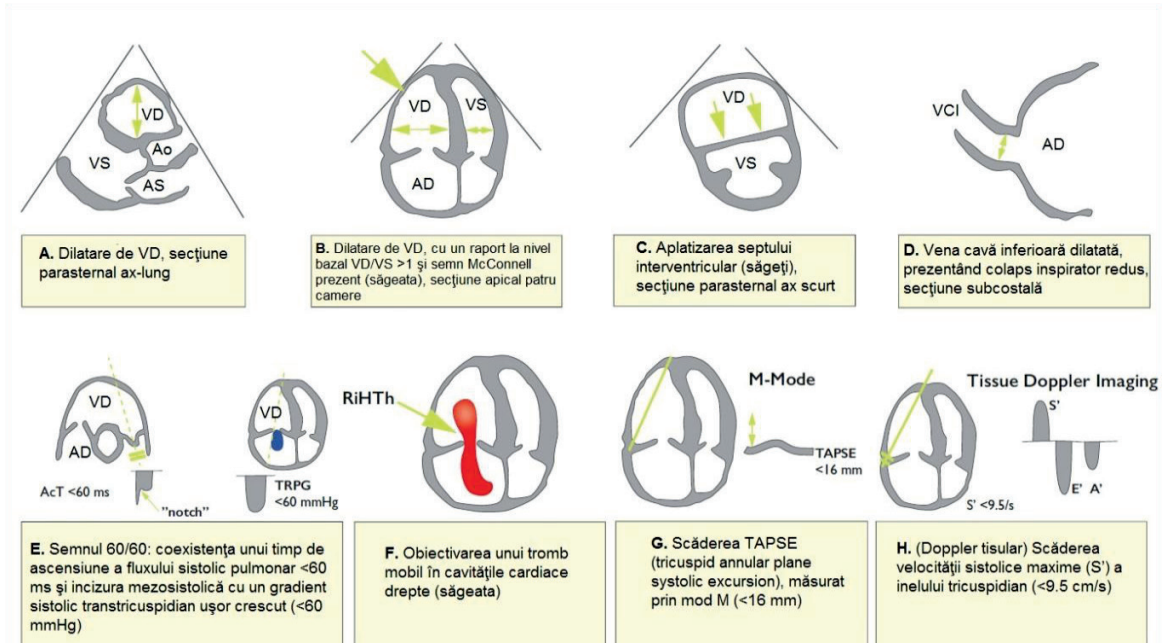


Figura 3 Reprezentarea grafică a parametrilor de ecocardiografie transtoracică pentru evaluarea supraîncărcării de presiune a ventriculului drept

A'= velocitatea telediastolică de vârf (în timpul sistolei atriale) a inelului tricuspidian, prin Doppler tisular; TAc= timpul de accelerare (prin Doppler) în tractul de eiecție al VD; E'= velocitatea maximă protodiastolică a inelului tricuspidian, prin Doppler tisular; AD= atriu drept; RiHTh= trombi în cavitățile cardiace drepte; VD= ventricul(ar) drept; S'= velocitatea sistolică maximă a inelului tricuspidian, prin Doppler tisular; TAPSE= excursia sistolică a planului inelului tricuspidian; TRPG= gradientul sistolic de vârf la nivelul valvei tricuspide.

dinamic cu suspiciune de EP,¹²⁴ însă ar putea avea utilitate în diagnosticul diferențial al dispneei acute. Dimpotrivă, în cazul unei suspiciuni de EP cu risc înalt, absența unor semne ecocardiografice de supraîncărcare sau disfuncție a VD, practic exclude EP ca etiologie a instabilității hemodinamice. În această din urmă situație, ecocardiografia poate oferi un ajutor suplimentar în diagnosticul diferențial al cauzei șocului, prin detectarea tamponadei pericardice, a disfuncției valvulare acute, a disfuncției severe, globale sau regionale a VS și a disecției de aortă sau a hipovolemiei.¹⁵² În mod contrar, în cazul unui pacient instabil hemodinamic cu suspiciune de EP, prezența unor semne neechivoce de supraîncărcare de VD, mai ales semnele ecocardiografice mai specifice (semnul 60/60, semnul McConnell sau trombi în cavitățile cardiace drepte) justifică tratamentul EP prin reperfuzie urgentă dacă APTC imediată nu este fezabilă, la un pacient cu probabilitate clinică înaltă și fără alte cauze evidente pentru supraîncărcarea presională a VD.¹⁵²

Trombii mobili de la nivelul cavităților drepte sunt detectați prin ETT sau ecocardiografie transesofagiană (ETE), sau prin APTC la mai puțin de 4% dintre pacienții neselectați cu EP.¹⁵³⁻¹⁵⁵ Prevalența lor poate atinge 18% la pacienții cu EP din unitățile de terapie intensivă.¹⁵⁶ Trombii mobili din cavitățile drepte confirmă în esență diagnosticul de EP și sunt asociați cu mortalitate precoce înaltă, mai ales în rândul pacienților cu disfuncție de VD.^{155,157-159}

La unii dintre pacienții suspecți de EP, ecocardiografia poate detecta o grosime crescută a peretelui liber al VD și/sau viteză de jetului de insuficiență tricuspidiană peste valorile compatibile cu supraîncărcarea presională acută a VD (>3,8 m/s sau un gradient sistolic de vârf la nivelul valvei tricuspide >60 mmHg).¹⁶⁰ În aceste cazuri, hipertensiunea pulmonară (HP) cronică posttromboembolică (sau de altă etiologie) ar trebui inclusă în diagnosticul diferențial.

4.10 Ultrasonografia venoasă prin compresie

În majoritatea cazurilor, EP are originea la nivelul unei TVP de la nivelul membrelor inferioare și doar foarte rar de la o TVP a unui membru superior (în majorita-

tea cazurilor după o puncție venoasă). Într-un studiu care a utilizat venografia, TVP a fost identificată la 70% dintre pacienții cu EP dovedită.¹⁶¹ În zilele noastre, ecografia prin compresie venoasă a înlocuit în mare parte venografia în diagnosticul TVP. USC are o sensibilitate de >90% și o specificitate de ~95% pentru TVP proximală simptomatică. USC evidențiază TVP la 30-50% dintre pacienții cu EP,¹⁶²⁻¹⁶⁴ identificarea unei TVP proximale la pacienții suspecți de EP fiind considerată suficientă pentru a justifica tratamentul anticoagulant fără alte teste suplimentare.¹⁶⁵ Totuși, pacienții la care EP este indirect confirmat prin prezența unei TVP proximale ar trebui să fie supuși evaluării riscului de severitate a EP și riscului de mortalitate precoce.

În cazul unei suspiciuni de EP, USC se poate rezuma la o examinare simplă în patru puncte (inghinal și în fosa poplitee, bilateral). Singurul criteriu diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea incompletă a venei, care indică prezența trombului, în timp ce măsurătorile de flux nu conferă certitudine. O examinare USC proximală cu rezultat pozitiv are o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru EP. Specificitatea diagnostică înaltă (96%) împreună cu sensibilitatea scăzută (41%) a USC în această situație au fost evidențiate într-o meta-analiză recentă.^{165,166} USC este o procedură utilă în strategia diagnostică a pacienților care au contraindicații de efectuare a CT. În suspiciunea de EP, probabilitatea de a avea o USC proximală pozitivă este mai mare la pacienții cu semne și simptome având legătură cu venele membrului inferior decât la pacienții asimptomatici.^{162,163}

La pacienții care se prezintă în serviciul de urgență cu instabilitate hemodinamică și suspiciune de EP, ultrasonografia venoasă combinată cu ultrasonografia cardiacă ar putea crește mai mult specificitatea. În mod contrar, într-un studiu, o ecocardiografie fără semne de disfuncție a VD și o ultrasonografie venoasă normală au exclus EP, prezentând o valoare predictivă negativă înaltă (96%).¹⁶⁷

Pentru detalii suplimentare privind diagnosticul și managementul TVP, cititorul este dirijat către documentul consensului comun al Grupurilor de Lucru ale Bolilor Aortei și ale Bolilor Vasculare Periferice, ale Circulației Pulmonare și ale Funcției Ventriculului Drept, din cadrul ESC.¹

4.11 Recomandări pentru diagnostic

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Suspiciune de EP cu instabilitate hemodinamică		
În cazul suspiciunii unei EP cu risc înalt, fapt indicat de prezența instabilității hemodinamice, se recomandă în scop diagnostic efectuarea de urgență a unei ecocardiografii transtoracice la patul bolnavului sau a unei APTC (în funcție de disponibilitate și de circumstanțele clinice). ¹⁶⁹	I	C
În cazul pacienților cu suspiciune de EP cu risc înalt, se recomandă inițierea fără întârziere a tratamentului anticoagulant i.v. cu HNF, inclusiv administrarea unui bolus ajustat în funcție de greutatea corporală.	I	C
Suspiciune de EP fără instabilitate hemodinamică		
Se recomandă utilizarea criteriilor validate pentru diagnosticul EP. ¹²	I	B

La pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermediară de EP, se recomandă inițierea fără întârziere a tratamentului anticoagulant, timp în care demersul diagnostic este în desfășurare.	I	C
Evaluare clinică		
Se recomandă ca strategia de diagnostic să se bazeze pe probabilitatea clinică evaluată fie prin judecata clinică, fie printr-un scor de predicție validat. ^{89,91,92,103,134,170-172}	I	A
D-dimeri		
Determinarea nivelului D-dimerilor plasmatici, preferabil prin utilizarea unui test cu sensibilitate înaltă, este recomandată în rândul pacienților din ambulator/ departamentul de urgență cu probabilitate clinică joasă sau intermediară de EP sau cu EP improbabilă, pentru a reduce numărul investigațiilor imagistice inutile și iradiante. ^{101-103,122,164,171,173,174}	I	A
Ca alternativă la utilizarea unei valori prag (cut-off) fixe a D-dimerilor, pentru excluderea EP în cazul pacienților cu probabilitate clinică joasă sau intermediară de EP sau cu EP improbabilă, ar trebui luată în considerare o valoare negativă a D-dimerilor cu valoarea prag ajustată în funcție de vârstă (vârsta x 10 μg/L, pentru pacienții >50 de ani). ¹⁰⁶	IIa	B
Ca alternativă la valoarea prag (cut-off) fixă sau ajustată în funcție de vârstă a D-dimerilor, pentru excluderea EP ar trebui luat în considerare nivelul D-dimerilor adaptat la probabilitatea clinică. ^c	IIa	B
Determinarea nivelului D-dimerilor nu este recomandată la pacienții cu probabilitate clinică înaltă, deoarece un rezultat normal nu exclude cu siguranță EP, chiar dacă sunt utilizate teste cu sensibilitate înaltă. ^{175,176}	III	A
APTC		
Se recomandă excluderea diagnosticului de EP (fără alte investigații suplimentare) dacă APTC este normală, la un pacient cu probabilitate clinică joasă sau intermediară de EP sau EP improbabilă. ^{101,122,164,171}	I	A
Se recomandă acceptarea diagnosticului de EP (fără alte investigații suplimentare) dacă APTC decelează un defect de umplere situat la nivel segmentar sau mai proximal, la un pacient cu probabilitate clinică intermediară sau înaltă de EP. ¹¹⁵	I	B
Trebuie luată în considerare excluderea diagnosticului de EP (fără alte investigații suplimentare) dacă APTC este normală, la un pacient cu probabilitate clinică înaltă sau EP probabilă. ¹⁷¹	IIa	B
Alte investigații suplimentare pentru confirmarea EP pot fi luate în considerare în cazul defectelor de umplere subsegmentare izolate. ¹¹⁵	IIb	C
Venografia CT nu este recomandată ca adjuvant al APTC. ^{115,164}	III	B
Scintigrafia de ventilație-perfuzie		
Se recomandă excluderea diagnosticului de EP (fără alte investigații suplimentare) dacă scintigrafia pulmonară de perfuzie este normală. ^{75,122,134,174}	I	A
Diagnosticul de EP trebuie acceptat (fără alte investigații suplimentare) dacă rezultatul scintigrafiei de ventilație-perfuzie indică o probabilitate înaltă de EP. ¹³⁴	IIa	B
Excluderea diagnosticului de EP ar trebui luată în considerare în cazul asocierii unei scintigrafii de ventilație-perfuzie non-diagnostică când aceasta se asociază unei ultrasonografii venoase cu compresie negative, la pacienții cu probabilitate joasă de EP sau cu EP improbabilă. ^{75,122,174}	IIa	B
SPECT de ventilație-perfuzie		
SPECT de ventilație-perfuzie poate fi luată în considerare pentru diagnosticul EP. ^{121,126-128}	IIb ^d	B
Ultrasonografia venoasă prin compresie la nivelul membrelor inferioare		
Se recomandă să se accepte diagnosticul de TEV (și EP) dacă USC evidențiază o TVP proximală la un pacient cu suspiciune clinică de EP. ^{164,165}	I	A
Dacă USC evidențiază doar TVP distală, trebuie luate în considerare și alte investigații suplimentare pentru confirmarea diagnosticului de EP. ¹⁷⁷	IIa	B
Dacă se utilizează un CUS proximal pozitiv pentru a confirma PE, ar trebui să fie luată în considerare evaluarea severității EP pentru a permite ajustarea conduitei terapeutice în funcție de risc. ^{178,179}	IIa	C
Angiografia prin rezonanță magnetică		
Angiografia prin rezonanță magnetică nu se recomandă pentru excluderea diagnosticului de EP. ^{139,140}	III	A

CT= tomografie computerizată; APTC = angiografie pulmonară prin tomografie computerizată; USC= ultrasonografie venoasă prin compresie; TVP= tromboză venoasă profundă; i.v.= intravenos; ARM = Angiografie prin Rezonanță Magnetică; EP= embolie pulmonară; SPECT= tomografie computerizată cu emisii de fotoni; HNF= heparină nefracționată; V/Q = ventilație/perfuzie; TEV= tromboembolism venos.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Poate fi utilizat un nivel prag (cut-off) al D-dimerilor adaptat probabilității clinice conform modelului YEARS (semne de tromboză venoasă profundă, hemoptizii, existența unui diagnostic alternativ mai puțin probabil decât cel de EP). Conform acestui model, EP este exclusă în cazul pacienților fără elemente clinice și cu D-dimeri <1000 µg/L sau în cazul pacienților cu unul sau mai multe elemente clinice și cu D-dimeri <500 µg/L.

^d Nivel de recomandare scăzut având în vedere limitările rezumate în Tabelul 5.

4.12 Venografia prin tomografie computerizată

Când se utilizează APTC, în cadrul aceleiași proceduri de achiziție a imaginilor este posibilă și vizualizarea venelor profunde ale membrelor inferioare.¹¹⁵ Totuși, această abordare nu a fost validată pe scară largă, valoarea suplimentară adusă de imagistica venoasă fiind limitată.¹⁶⁴ În plus, utilizarea venografiei prin CT este asociată cu doze crescute de radiații.¹⁶⁸

5. Evaluarea severității emboliei pulmonare și a riscului de deces precoce

Stratificarea riscului la pacienții cu embolie pulmonară acută este obligatorie pentru stabilirea unei conduite terapeutice adecvate. După cum s-a descris în secțiunea 3.3, stratificarea inițială a riscului se bazează pe simptome și semne clinice de instabilitate hemodinamică, care indică un risc crescut de deces precoce (Tabelul 4). În grupul mare de pacienți cu embolie pulmonară care se prezintă fără instabilitate hemodinamică, stratificarea ulterioară (avansată) a riscului necesită evaluarea a două seturi de criterii prognostice, (i) indici de severitate clinici, imagistici și de laborator; majoritatea determinați de disfuncția ventriculului drept și (ii) prezența comorbidităților și a altor condiții agravante care ar putea afecta în mod negativ prognosticul precoce.

5.1 Parametri clinici de evaluare a severității emboliei pulmonare

Insuficiența ventriculară dreaptă acută, definită ca un sindrom rapid progresiv, cu congestie sistemică datorită umplerii deficitare a ventriculului drept și/sau a debitului scăzut al ventriculului drept,⁶⁸ este un factor determinant important al evoluției emboliei pulmonare acute. Tahicardia, hipotensiunea arterială, insuficiența respiratorie (tahipneea și/sau SaO₂ scăzută) și sincopa, ca semn unic sau în asociere s-au asociat cu un prognostic nefavorabil pe termen scurt al emboliei pulmonare.

5.2 Evaluarea imagistică a dimensiunilor și a funcției ventriculului drept

5.2.1 Ecocardiografia

Parametrii ecocardiografici utilizați pentru stratificarea riscului precoce al pacienților cu embolie pulmonară sunt prezentați grafic în Figura 3 și rolul lor prognostic este rezumat în Date Suplimentare Tabelul 3. Dintre aceștia, raportul VD/VS ≥1 și TAPSE <16 mm s-au asociat cel mai frecvent cu un prognostic nefavorabil.¹⁴⁸

În general, modificările ecocardiografice care identifică disfuncția ventriculului drept au fost prezente la ≥25% dintre pacienții cu embolie pulmonară acută.¹⁴⁵ Recenzii sistematice și meta-analize au sugerat faptul că disfuncția ventriculului drept prezintă ecocardiografic este asociată cu un risc crescut de mortalitate pe termen scurt, la pacienții stabili hemodinamic la prezentare,^{180,181} însă o meta-analiză a obiectivat faptul că valoarea predictivă pozitivă globală a deceselor din cauza emboliei pulmonare a fost redusă (<10%).¹⁸⁰ Acest lucru este determinat parțial de dificultatea standardizării parametrilor ecocardiografici.^{148,180} Cu toate acestea, evaluarea ecocardiografică a morfologiei și a funcției ventriculului drept reprezintă un instrument important în evaluarea prognostică a pacienților cu embolie pulmonară acută și valori tensionale normale.

În plus față de identificarea disfuncției ventriculare drepte, examenul ecocardiografic poate identifica prezența unui șunt dreapta-stânga printr-un foramen oval patent precum și prezența trombilor în cordul drept, ambele modificări fiind asociate cu o creștere a mortalității pacienților cu embolie pulmonară acută.^{67,158} În cazul pacienților cu embolie pulmonară acută și disfuncție ventriculară dreaptă, un foramen oval patent crește și riscul unui accident vascular cerebral ischemic datorită emboliei paradoxale.^{182,183}

5.2.2 Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată

Parametrii APTC utilizați pentru stratificarea riscului precoce la pacienții cu embolie pulmonară sunt rezumați în Date Suplimentare Tabelul 3. Incidența cardiacă patru-camere ale APTC poate detecta disfuncția ventriculară dreaptă prin dilatarea ventriculului drept (diametrul tele-

diastolic și raportul VD/VS măsurat în secțiune transversală sau în patru camere). Valoarea prognostică a dilatării ventriculare drepte a fost confirmată de rezultatele unui studiu prospectiv multicentric de cohortă care a inclus 457 de pacienți.¹⁸⁴ În acel studiu, dilatarea ventriculului drept (definită drept raportul VD/VS $\geq 0,9$) a fost un predictor independent al unei evoluții intraspitalicești nefavorabile, atât în cazul întregului lot analizat cu embolie pulmonară [risc relativ (RR) 3,5, 95% IC 1,6-7,7], cât și în cazul pacienților stabili hemodinamic (RR 3,8, 95% IC 1,3-10,9).¹⁸⁴ O meta-analiză care a inclus 49 de studii, cu un total de >13000 pacienți cu embolie pulmonară a confirmat faptul că raportul VD/VS $\geq 1,0$, determinat CT, s-a asociat cu un risc crescut de 2,5 ori de mortalitate de orice cauză (OR 2,5, 95% IC 1,8-3,5) și de 5 ori de mortalitate datorită emboliei pulmonare (OR 5,0, 95% IC 2,7-9,2).¹⁸⁵

Dilatarea moderată a ventriculului drept (raportul VD/VS ușor crescut peste 0,9) este frecvent obiectivată în cursul examinării APTC (>50% dintre pacienții stabili hemodinamic diagnosticați cu embolie pulmonară¹⁸⁶), însă are o valoare prognostică minoră. Totuși, creșterea raportului VD/VS se asociază cu creșterea specificității prognostice,^{187,188} chiar și în cazul pacienților considerați cu risc redus, pe baza criteriilor clinice.¹⁸⁶ Astfel, raportul VD/VS $\geq 1,0$ (în loc de 0,9) la APTC ar putea fi mai potrivit pentru a indica un prognostic rezervat.

În afară de dimensiunile ventriculului drept și raportul VD/VS, examinarea APTC ar putea oferi informații prognostice suplimentare bazate pe analiza volumetrică a cavităților cardiace¹⁸⁹⁻¹⁹¹ și evaluarea refluxului substanței de contrast la nivelul venei cave inferioare (VCI).^{185,192,193}

5.3 Biomarkeri de laborator

5.3.1 Markeri ai leziunii miocardice

Nivele crescute ale troponinei la internare se pot asocia cu un prognostic mai rezervat în faza acută a emboliei pulmonare. Troponinele cardiace I sau T crescute reprezintă concentrații peste limitele normale și valorile prag, care depind de metoda de analiză utilizată; o prezentare generală a valorilor cut-off a fost descrisă în cadrul unei meta-analize.¹⁹⁴ Între 30% (teste convenționale)^{194,195} și 60% (teste cu sensibilitate înaltă – high sensitivity)^{196,197} dintre pacienții cu embolie pulmonară acută au valori crescute ale troponinelor cardiace I sau T. O meta-analiză a evidențiat faptul că nivelele crescute ale troponinei s-au asociat cu un risc crescut de mortalitate, atât în cazul pacienților din lotul general (OR 5,2, 95% IC 3,3-8,4), cât și în cazul pacienților stabili hemodinamic la prezentare (OR 5,9, 95% IC 2,7-13,0).¹⁹⁵

În cazul pacienților normotensivi cu embolie pulmonară, fără alți factori de risc, nivelele crescute ale troponinei circulante au specificitate scăzută și valoare predictivă pozitivă pentru mortalitatea precoce. Cu toate acestea, asocierea valorilor înalte ale troponinei cu semne clinice și imagistice ar putea îmbunătăți identificarea unei embolii pulmonare cu risc înalt și stratificarea prognostică ulterioară a acestor pacienți (Date Suplimentare Tabelul 4). În cadrul emboliei pulmonare acute, testele cu sensibilitate înaltă (troponina T high-sensitivity) au o valoare predictivă

negativă înaltă.¹⁹⁷ De exemplu, într-un studiu prospectiv multicentric de cohortă care a inclus 526 de pacienți normotensivi, concentrații ale troponinei T high-sensitivity <14 pg/mL au avut o valoare predictivă negativă de 98% pentru excluderea unei evoluții nefavorabile intraspitalicești.⁶³ Valorile cut-off ale troponinei T high-sensitivity ajustate în funcție de vârstă (≥ 14 pg/mL pentru pacienții cu vârstă <75 de ani și ≥ 45 pg/mL pentru pacienții cu vârstă ≥ 75 de ani) ar putea îmbunătăți suplimentar valoarea predictivă negativă a acestui biomarker.¹⁹⁶

Proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (Heart-type fatty acid-binding protein H-FABP), un marker precoce și sensibil al leziunii miocardice, are valoare prognostică în embolia pulmonară acută, atât în cazul lotului general,^{198,199} cât și în cazul pacienților normotensivi.^{200,201} Într-o meta-analiză realizată pe un lot de 1680 de pacienți cu embolie pulmonară, valori ale H-FABP ≥ 6 ng/mL au fost asociate cu o evoluție nefavorabilă pe termen scurt (OR 17,7, 95% IC 6,0-51,9) și mortalitate de orice cauză (OR 32,9, 95% IC 8,8-123,2).²⁰²

5.3.2 Markeri ai disfuncției ventriculare drepte

Supraîncărcarea de presiune a ventriculului drept datorită emboliei pulmonare acute este asociată cu o creștere a întinderii miocardice, ceea ce conduce la eliberarea peptidului natriuretic cerebral (BNP) și a N-terminal (NT)-proBNP. Nivelele plasmatice ale peptidelor natriuretice reflectă severitatea disfuncției ventriculare drepte și a afectării hemodinamice în embolia pulmonară acută.²⁰³ O meta-analiză a evidențiat faptul că 51% dintre cei 1132 pacienți cu embolie pulmonară acută incluși în studiu au prezentat la internare concentrații crescute ale BNP sau NT-proBNP. Acești pacienți au un risc de deces precoce de 10% (95% IC 8,0-13%) și de evoluție clinică nefavorabilă de 23% (95% IC 20-26%).²⁰⁴

Similar troponinelor cardiace (a se vedea mai sus), în cazul pacienților normotensivi cu embolie pulmonară, nivelele crescute ale BNP sau NT-proBNP au specificitate scăzută și valoare predictivă pozitivă (pentru mortalitatea precoce), însă nivelele scăzute ale BNP sau NT-proBNP pot exclude o evoluție clinică nefavorabilă, cu sensibilitate înaltă și valoare predictivă negativă.¹⁸⁰ Pentru selectarea pacienților care pot urma tratamentul la domiciliu, într-un studiu multicentric, s-a utilizat o valoare cut-off a NT-proBNP <500 pg/mL.²⁰⁶ Pentru a crește specificitatea prognosticului în ceea ce privește evoluția nefavorabilă precoce, se recomandă utilizarea unei valori cut-off ≥ 600 pg/mL.²⁰⁷

5.3.3 Alți biomarkeri

Lactatul reprezintă un marker al dezechilibrului tisular între cererea și oferta de oxigen și în consecință al unei embolii pulmonare severe cu instabilitate hemodinamică (prezentă în momentul examinării sau instabilitate hemodinamică iminentă). Valori plasmatice ale lactatului ≥ 2 mmol/L indică o probabilitate crescută de complicații asociate emboliei pulmonare, atât în lotul general²⁰⁸ cât și în cazul pacienților cu embolie pulmonară, inițial normotensivi.^{209,210}

Valorile crescute ale creatininei serice și reducerea ratei de filtrare glomerulară (calculată) sunt corelate în

Tabelul 7 Indicele de Severitate al Emboliei Pulmonare (PESI) original și simplificat

Parametru	Versiunea originală ²²⁶	Versiunea simplificată ²²⁹
Vârsta	Vârsta în ani	1 punct (Dacă vârsta >80 ani)
Sex masculine	+10 puncte	-
Cancer	+30 puncte	1 punct
Insuficiență cardiacă cronică	+10 puncte	1 punct
Afecțiune pulmonară cronică	+10 puncte	
Frecvența cardiacă $\geq 110/\text{min}$	+20 puncte	1 punct
Tensiunea arterială sistolică $< 100 \text{ mmHg}$	+30 puncte	1 punct
Frecvența respiratorie $> 30/\text{min}$	+20 puncte	-
Temperatura $> 36^\circ\text{C}$	+20 puncte	-
Status mental alterat	+60 puncte	-
Saturația de oxigen în sângele arterial $< 90\%$	+20 puncte	1 punct
Stratificarea riscului		
	Clasa I: ≤ 65 puncte risc foarte redus de mortalitate la 30 zile (0-1,6%) Clasa II: 66-85 puncte risc redus de mortalitate (1,7-3,5%)	0 puncte = risc de mortalitate la 30 zile 1,0% (95% CI 0,0%-2,1%)
	Clasa III: 86-105 puncte risc moderat de mortalitate (3,2-7,1%) Clasa IV: 106-125 puncte risc înalt de mortalitate (4,0-11,4%) Clasa V: > 125 puncte risc foarte înalt de mortalitate (10,0-24,5%)	≥ 1 punct = risc de mortalitate la 30 zile 10,9% (95% CI 8,5%-13,2%)

CI= interval de încredere.

^a Bazat pe suma punctelor.

embolia pulmonară acută cu mortalitatea globală la 30 de zile.²¹¹ Creșterea valorilor lipocalinei asociate gelatinei neutrofilelor (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* - NGAL) și a cistatinului C, ambele indicând leziune renală acută, prezintă de asemenea valoare prognostică.²¹²

O meta-analiză recentă, care a inclus 18616 pacienți cu embolie pulmonară acută, a evidențiat faptul ca hiponatremia se corelează cu mortalitatea intraspitalicească (OR 5,6, 95% IC 3,4-9,1).²¹³

Vasopresina este secretată în condiții de stres endogen, hipotensiune și debit cardiac scăzut. Copeptina, markerul surrogat al vasopresinei, poate fi util în stratificarea riscului în cazul pacienților cu embolie pulmonară acută.^{214,215} Într-un studiu realizat într-un singur centru, pe un lot de 268 de pacienți normotensivi cu embolie pulmonară acută, valori ale copeptinei $\geq 24 \text{ pmol/L}$ s-au asociat cu un risc de 5,4 ori mai mare (95% IC 1,7-17,6) de evoluție nefavorabilă.²¹⁶ Aceste rezultate au fost confirmate în 3 studii europene prospective de cohortă (843 de pacienți normotensivi cu embolie pulmonară).²¹⁷

5.4 Parametri și scoruri pentru evaluarea severității emboliei pulmonare

În cazul pacienților cu embolie pulmonară acută, stabili hemodinamici în momentul diagnosticului, nicio modificare individuală nu s-a demonstrat a fi suficientă pentru a determina și ulterior pentru a clasifica severitatea emboliei pulmonare și a riscului precoce asociat emboliei pulmonare. În consecință, au fost propuse diverse combinații ale parametrilor clinici, imagistici și de laborator pentru a crea scoruri de prognostic, care permit o evaluare (semi)cantitativă a riscului de deces precoce asociat emboliei pulmonare. Dintre acestea, scorurile validate în studii de cohortă sunt: scorul Bova²¹⁸⁻²²¹ și scorul FAST (H-FABP sau troponina T high-sensitivity, Sincopă, Tahicardie)^{219,222,223} (a se vedea Date Suplimentare Tabelul 4). Cu toate acestea, implicațiile terapeutice ale acestor scoruri rămâne neclară. În prezent, pentru orientarea strategiei terapeutice inițiale este utilizată combinația dintre disfuncția ventriculului drept, obiectivată ecocardiografic (sau prin aCTP), și un test pozitiv pentru troponina cardiacă (tratament anticoagulant și tratament de reperfuție

sau doar tratament anticoagulant). Această asociere a fost testată în cadrul unui studiu controlat randomizat efectuat pe un lot extins de pacienți cu embolie pulmonară, stabili hemodinamic.²²⁴

5.5 Integrarea condițiilor agravante și a comorbidităților în evaluarea riscului emboliei pulmonare

Pentru a evalua riscul general de mortalitate și evoluția precoce a pacienților, pe lângă parametrii clinici, imagistici și de laborator care sunt în legătură directă cu severitatea și riscul de mortalitate precoce al emboliei pulmonare este necesară și includerea factorilor agravanți și a comorbidităților. Scorul cel mai utilizat, care include atât severitatea emboliei pulmonare cât și comorbiditățile, este scorul PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) (Tabelul 7).²²⁵⁻²²⁸ Principalul beneficiu al scorului PESI este faptul că identifică cu acuratețe pacienții cu risc redus de mortalitate la 30 de zile (PESI clasa I și clasa II). Într-un studiu randomizat, scorul PESI scăzut a fost principalul criteriu de includere a pacienților în categoria celor ce pot urma tratamentul emboliei pulmonare acute la domiciliu.¹⁷⁸

Pentru a facilita utilizarea scorului PESI (un scor complex, care include 11 variabile), s-a realizat varianta simplificată a acestuia - scorul sPESI (*simplified Pulmonary*

Embolism Severity Index) (Tabelul 7).²²⁹⁻²³¹ De asemenea, scorul sPESI identifică cu acuratețe pacienții cu risc redus de mortalitate la 30 de zile. Performanța prognostică a scorului sPESI a fost confirmată în studii observaționale de cohortă,^{227,228} însă acest scor nu a fost utilizat încă în stabilirea conduitei terapeutice în cazul pacienților cu embolie pulmonară cu risc redus.

Diagnosticul concomitent al trombozei venoase profunde este considerat un factor de prognostic negativ și influențează independent mortalitatea în primele 3 luni după un episod de embolie pulmonară acută.²³² Într-o meta-analiză, cu un total de 8859 de pacienți cu embolie pulmonară, prezența concomitentă a trombozei venoase profunde a fost confirmată ca predictor al mortalității de orice cauză la 30 de zile (OR 1,9, 95% IC 1,5-2,4), însă nu s-a asociat cu o evoluție nefavorabilă asociată emboliei pulmonare la 90 de zile.²³³ Așadar, în embolia pulmonară acută, prezența concomitentă a trombozei venoase profunde poate fi considerată o comorbiditate semnificativă.

5.6 Strategia de evaluare a prognosticului

Clasificarea severității emboliei pulmonare și a riscului de deces precoce (intraspitalicesc sau în primele 30 de zile) este prezentată în Tabelul 8. Evaluarea riscului emboliei pulmonare acute începe în momentul suspiciunii de diagnostic și a inițierii protocolului de diagnostic. În acest

Tabelul 8 Clasificarea pacienților cu EP acută pe baza riscului de mortalitate precoce (intraspitalicesc sau în primele 30 de zile)

Risc de deces precoce		Indicatori de risc			
		Instabilitate hemodinamică ^a	Parametri clinici de severitate a EP și/sau prezența comorbidităților: PESI clasa III-V sau sPESI ≥1	Disfuncție de VD obiectivată de ETT sau APTC ^b	Nivel crescut al troponinei ^c
Risc înalt		+	(+) ^d	+	(+)
Risc intermediar	Intermediar-înalt	-	+ ^e	+	+
	Intermediar-redus	-	+ ^e	Un indicator (sau niciunul) pozitiv	
Risc redus		-	-	-	Evaluare opțională; negativ

APTC = angiografie pulmonară prin tomografie computerizată; EP= embolie pulmonară; CT= tomografie computerizată; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index (indice de severitate al emboliei pulmonare); VD = ventricul drept; sPESI = Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (indice simplificat de severitate al emboliei pulmonare); ETT= ecocardiografie transtoracică.

^a Una din următoarele prezentări clinice (Tabelul 4): stop cardiac, șoc obstructiv (tensiune arterială sistolică <90 mmHg sau necesitatea administrării de agenți vasopresori pentru a obține o tensiune arterială ≥90 mmHg în pofida umplerii volumice adecvate, în asociere cu hipoperfuzia organelor țintă); sau hipotensiune arterială persistentă (tensiune arterială sistolică <90 mmHg sau o scădere a tensiunii arteriale ≥40 mmHg timp de >15 minute, care nu are drept cauză o aritmie nou-instalată, hipovolemia sau sepsisul).

^b Rezultatele metodelor imagistice relevante (ETT sau APTC) în cazul pacienților cu embolie pulmonară acută sunt prezentate grafic în Figura 3 și valoarea lor prognostică este rezumată în Date Suplimentare Tabelul 3.

^c Nivele crescute ale altor biomarkeri precum NT-proBNP ≥600 ng/L, H-FABP (proteina de legare a acizilor grași, de tip cardiac) ≥6 ng/ml sau copeptina ≥24 pmol/L, pot oferi informații prognostice suplimentare. Acești markeri au fost validați în studii de cohortă, însă nu sunt încă utilizați pentru ghidarea conduitei terapeutice în studii randomizate controlate.

^d Instabilitatea hemodinamică însoțită de confirmarea EP prin APTC și/sau semne de disfuncție de VD obiectivate de ETT, sunt suficiente pentru a încadra un pacient în clasa de EP cu risc înalt. În acest caz, nu este necesară calcularea scorului PESI sau dozarea troponinei sau a altor biomarkeri.

^e Semne de disfuncție de VD la ETT (sau aCTP) sau nivele crescute ale biomarkerilor cardiaci, pot fi prezente și în cazul unei clase PESI I-II sau sPESI=0.²³⁴ Până la stabilirea implicațiilor acestor discrepanțe în abordarea EP, acești pacienți ar trebui încadrați în clasa de risc intermediar.

stadiu, identificarea pacienților cu risc înalt (suspiciune de EP cu risc înalt) este critică.

Acest cadru clinic necesită un algoritm de diagnostic în urgență (Figura 4) și adresare imediată pentru tratament de reperfuzie, conform explicațiilor din secțiunea 7 și expunerilor din Figura 6 și din Date Suplimentare Figura 1. În cazul pacienților cu embolie pulmonară cu risc înalt, pentru stabilirea strategiei terapeutice imediate, nu este necesară dozarea troponinelor cardiace sau a peptidelor natriuretice.

În absența instabilității hemodinamice la prezentare, se recomandă stratificarea ulterioară a riscului emboliei pulmonare, deoarece poate influența decizia de externare precoce vs. spitalizare sau monitorizarea pacientului (conform explicațiilor din secțiunea 7). Tabelul 8 prezintă parametrii clinici, imagistici și de laborator utilizați în clasificarea pacienților cu embolie pulmonară în categoria de risc intermediar sau risc redus. Scorul PESI, original sau simplificat, este cel mai utilizat scor clinic, deoarece include indicii de referință ai severității emboliei pulmonare, precum și condițiile agravante și comorbiditățile pacientului. Scorul PESI clasa I-II sau sPESI=0 este un predictor sigur de embolie pulmonară cu risc redus.

Pacienții aflați în categoria de risc intermediar, care asociază prezența parametrilor clinici, disfuncția de ventricul drept (evaluată ecocardiografic sau prin aCTP) și valori crescute ale biomarkerilor cardiaci (în special o valoare pozitivă a troponinei) sunt clasificați în categoria de risc intermediar-înalt. După cum va fi detaliat în secțiunea 7, în aceste cazuri este recomandată monitorizarea atentă a pacienților în vederea depistării precoce a decompensării hemodinamice sau a colapsului circulator și a inițierii ulterioare a tratamentului de reperfuzie de

salvare.¹⁷⁹ Pacienții fără semne de disfuncție ventriculară dreaptă la evaluarea ecocardiografică sau aCTP, și/sau care au valori normale ale biomarkerilor cardiaci sunt încadrați în categoria de risc intermediar-redus. Pot fi luate în considerare alte scoruri prognostice care asociază parametri clinici, imagistici și de laborator pentru evaluarea semicantitativă a severității episodului de embolie pulmonară acută și includerea în categoria de risc intermediar-înalt sau intermediar-redus. Tabelul 4 din Date Suplimentare enumeră scorurile cele mai utilizate în acest scop în studii observaționale (de cohortă); cu toate acestea, niciunul nu a fost folosit în studii controlate randomizate.

O meta-analiză recentă a inclus 21 de studii de cohortă, cu un total de 3295 de pacienți cu embolie pulmonară cu risc redus conform scorului PESI clasa I sau II sau sPESI=0.²³⁴ Din lotul studiat, 34% (95% IC 30-39%) au prezentat semne de disfuncție ventriculară dreaptă la evaluare ecocardiografică sau APTC. Date despre mortalitatea precoce au fost oferite în 7 studii (1597 de pacienți) și au prezentat un OR de 4,19 (95% IC 1,39-12,58) pentru decese de orice cauză, în prezența disfuncției ventriculare drepte; valori crescute ale troponinei cardiace au fost asociate cu creșteri similare ale riscului.²³⁴ Rata mortalității precoce de orice cauză (1,8% pentru disfuncția de ventricul drept și 3,8% pentru valori crescute ale troponinei²³⁴) a fost în intervalul inferior, comparativ cu rezultatele unor studii anterioare, în cazul pacienților cu embolie pulmonară cu risc intermediar.²³⁵ Până la clarificarea implicațiilor clinice ale acestor discrepante, pacienții cu semne de disfuncție ventriculară dreaptă sau valori crescute ale biomarkerilor cardiaci trebuie clasificați în categoria de risc intermediar-redus, chiar și în prezența unui scor PESI scăzut sau sPESI=0.

5.7 Recomandări pentru evaluarea prognosticului

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă evaluarea inițială a riscului unei EP suspectate sau confirmate pe baza prezenței instabilității hemodinamice, pentru identificarea pacienților cu risc înalt de mortalitate precoce. ^{218,219,235}	I	B
În cazul pacienților fără instabilitate hemodinamică, se recomandă stratificarea ulterioară a pacienților cu EP acută într-o categorie de risc intermediar sau redus. ^{179,218,219,235}	I	B
În cazul pacienților fără instabilitate hemodinamică, ar trebui luată în considerare utilizarea unor scoruri clinice care includ severitatea și comorbiditățile EP, preferabil PESI sau sPESI, pentru a evalua riscul în faza acută a EP. ^{178,226,229}	IIa	B
Evaluarea ventriculului drept prin metode imagistice sau prin biomarkeri de laborator ar trebui luată în considerare chiar și în prezența unui scor PESI scăzut sau sPESI negativ. ²³⁴	IIa	B
În cazul pacienților fără instabilitate hemodinamică, utilizarea scorurilor validate care combină factori de prognostic clinici, imagistici și de laborator ai EP pot fi luați în considerare pentru stratificarea ulterioară a severității episodului acut de EP. ²¹⁸⁻²²³	IIb	C

EP= embolia pulmonară; PESI= indice de severitate al emboliei pulmonare; sPESI= indice de severitate simplificat al emboliei pulmonare.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Ecocardiografie transtoracică sau APTC.

^d Troponine cardiace sau peptide natriuretice.

6. Tratamentul în faza acută

6.1 Suport hemodinamic și respirator

6.1.1 Oxigenoterapie și ventilație

Hipoxemia este una dintre caracteristicile EP severe și este datorată în mare parte dezechilibrului dintre ventilație și perfuzie. Administrarea de oxigen este indicată la pacienții cu EP și $\text{SaO}_2 < 90\%$. Hipoxemia severă/insuficiența respiratorie acută care este refractară la administrarea convențională de oxigen, ar putea fi explicată prin prezența unui șunt dreapta-stânga datorat unui foramen ovale patent sau unui defect septal atrial.⁶⁷ Alte tehnici de oxigenoterapie ar trebui luate în considerare, inclusiv oxigenoterapia cu flux înalt (de exemplu, utilizarea unei canule nazale cu flux înalt)^{236,237} și ventilația mecanică (non-invazivă sau invazivă) în cazurile de instabilitate hemodinamică severă (de exemplu stop cardiac), luând în considerare faptul că hipoxemia nu va putea fi corectată fără perfuzie pulmonară simultană.

Pacienții cu disfuncție de VD sunt frecvent hipotensivi sau prezintă un risc înalt de a dezvolta hipotensiune severă în timpul inducției anesteziei, intubației oro-traheale și ventilației cu presiune pozitivă. În consecință, intubația oro-traheală ar trebui efectuată numai dacă pacientul este incapabil să tolereze sau să facă față ventilației non-invazive. Când este posibil, ventilația non-invazivă sau oxigenoterapia pe canulă nazală cu flux înalt ar trebui preferate; dacă este utilizată ventilația mecanică, ar trebui limitate efectele sale adverse hemodinamice. În mod particular, presiunea intratoracică pozitivă indusă de ventilația mecanică poate reduce întoarcerea venoasă, cu scăderea suplimentară a DC, deja scăzut secundar disfuncției de VD la pacienții cu EP cu risc înalt. De aceea, presiunea pozitivă la sfârșitul expirului ar trebui utilizată cu prudență. Volume tidale de aproximativ ~6 ml/kg ar trebui utilizate în încercarea de a obține o presiune platou la sfârșitul inspirului <30 cm H₂O. Dacă este necesară intubația oro-traheală, ar trebui evitate în timpul inducției anestezicele care predispon la hipotensiune.

6.1.2 Tratamentul farmacologic al insuficienței ventriculare drepte acute

Insuficiența VD acută, cu scăderea aferentă a debitului sistemic, este principala cauză de deces la pacienții cu EP cu risc înalt. Principiile de management ale insuficienței ventriculare drepte acute au fost revizuite într-o declarație a *Heart Failure Association* și a Grupului de Lucru pentru Circulația Pulmonară și funcția Ventricleului Drept a Societății Europene de Cardiologie.⁶⁸ Un rezumat al recomandărilor actuale pentru tratamentul insuficienței VD se regăsește în Tabelul 9.

Dacă presiunea venoasă centrală este scăzută, încărcarea moderată (≤500 ml) cu fluide poate fi utilizată, întrucât aceasta poate crește indexul cardiac la pacienții cu EP acută.²³⁸ Totuși, încărcarea volemică poate duce la dilatarea suplimentară a VD și cauza în final scăderea debitului

cardiac sistemic.²³⁹ Studii experimentale sugerează faptul că încărcarea volemică agresivă nu aduce niciun beneficiu și poate chiar agrava disfuncția de VD.²⁴⁰ Încărcarea volemică prudentă poate fi justificată dacă TA scăzută nu se asociază cu presiuni de umplere crescute. Evaluarea presiunii venoase centrale prin ultrasonografia VCI (calibrul redus și/sau prezența colapsului VCI în cadrul EP cu risc înalt sugerează status hipovolemic) sau, alternativ, prin monitorizarea presiunii venoase centrale, poate ghida procesul de încărcare volemică. Dacă sunt observate semne de presiune venoasă centrală crescută, încărcarea volemică ar trebui întreruptă. Utilizarea vasopresoarelor este deseori necesară, concomitent cu (sau în timp ce se așteaptă) tratamentul de reperfuție farmacologic, chirurgical sau intervențional. Noradrenalina poate îmbunătăți statusul hemodinamic prin ameliorarea interacțiunii între sistola ventriculară și perfuzia coronariană, fără a modifica rezistența vasculară pulmonară.²⁴⁰ Utilizarea sa ar trebui limitată numai la pacienții aflați în șoc cardiogen. În baza rezultatelor unor serii de cazuri cu loturi mici, utilizarea dobutaminei poate fi luată în considerare la pacienții cu EP, index cardiac scăzut și TA normală; totuși, creșterea indexului cardiac poate agrava dezechilibrul ventilație/perfuzie, prin redistribuirea fluxului din vasele (parțial) obstruate către vasele neobstruate.²⁴¹ Deși datele experimentale sugerează faptul că levosimendanul poate restabili cuplajul VD - sistem arterial pulmonar în EP acută, prin vasodilatație la nivel pulmonar și creșterea contractilității VD,²⁴² nu există dovezi disponibile privind beneficiile clinice. Vasodilatatoarele scad PAP și RVP, însă pot agrava hipotensiunea și hipoperfuzia sistemică ca urmare a lipsei de specificitate pentru vascularizația pulmonară după administrarea intravenoasă (i.v.). Deși studii clinice restrânse sugerează că administrarea pe cale inhalatorie a oxidului nitric poate îmbunătăți statusul hemodinamic și schimbul de gaze la pacienții cu EP,²⁴³⁻²⁴⁵ nu există dovezi disponibile până în prezent cu privire la eficacitatea sau siguranța sa clinică.²⁴⁶

6.1.3 Suport circulator mecanic și oxigenoterapie

Utilizarea temporară a suportului mecanic cardiopulmonar, în special prin oxigenarea extracorporală arterio-venoasă cu membrană (ECMO), poate fi utilă în cazul pacienților cu EP cu risc înalt și colaps circulator sau stop cardiac. Supraviețuirea pacienților critici a fost descrisă în serii de cazuri²⁴⁷⁻²⁵², dar nu există până în prezent TCR care testează eficacitatea și siguranța acestor dispozitive în cadrul EP cu risc înalt. Utilizarea ECMO, inclusiv pe durată scurtă, se asociază cu o incidență crescută a complicațiilor, rezultatele depinzând atât de experiența centrului cât și de selecția pacienților. Trebuie luat în considerare riscul crescut de sângerare în contextul necesității abordului vascular, în special la pacienții trombolizați. În prezent, utilizarea exclusivă a ECMO în asociere cu anticoagularea este controversată^{247,252} și trebuie luate în considerare terapii suplimentare, cum ar fi embolectomia chirurgicală. Au fost raportate câteva cazuri de șoc cauzat de EP acută, care sugerează rezultate bune după utilizarea pompei Impella^{®253,254}

6.1.4 Suport vital avansat în stopul cardiac

EP acută face parte din diagnosticul diferențial al stopului cardiac cu ritm neșocabil pe fondul activității electrice fără puls. În cadrul stopului cardiac presupus a fi cauzat de EP acută ar trebui urmate ghidurile actuale de suport vital avansat.^{255,256} Decizia de a trata EP acută trebuie luată din timp, când un rezultat bun este încă posibil. Tratatamentul trombolitic trebuie luat în considerare; o dată administrat un medicament trombolitic, resuscitarea cardiopulmonară trebuie continuată cel puțin 60-90 de minute înainte de încetarea manevrelor resuscitare.²⁵⁷

6.2 Anticoagularea inițială

6.2.1 Anticoagularea parenterală

La pacienții cu probabilitate clinică înaltă sau intermediară (vezi Secțiunea 4), anticoagularea ar trebui inițiată în timpul așteptării rezultatelor testelor diagnostice. Aceasta se face de obicei prin administrare subcutană de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) ajustată în funcție de greutate sau fondaparina (Date suplimentare Tabel 5) sau prin administrarea i.v. de heparină nefracționată (HNF). Pe baza datelor de farmacokinetică (Date suplimentare Tabel 6)²⁵⁹, un efect anticoagulant la fel de rapid poate fi obținut și prin administrarea unui anticoagulant oral non-vitamină K (NOAC), în timp ce studii clinice de faza III au demonstrat non-inferioritatea eficienței unei strategii de anticoagulare bazată pe un singur anticoagulant oral utilizând doze crescute de apixaban timp de 7 zile sau rivaroxaban 3 săptămâni.²⁵⁹⁻²⁶¹

HGMM și fondaparina sunt preferate față de HNF pentru anticoagularea inițială în EP, deoarece acestea prezintă un risc mai redus de a induce hemoragii majore și trombocitopenie heparin-indusă.²⁶²⁻²⁶⁵ HGMM sau fon-

daparina nu necesită monitorizarea de rutină a nivelelor anti-factor Xa. În prezent, utilizarea HNF este în mare măsură limitată la pacienții cu instabilitate hemodinamică instalată sau decompensare hemodinamică iminentă, la care terapia de reperfuzie primară va fi necesară. HNF este de asemenea recomandată la pacienții cu afectare severă a funcției renale [clearance-ul creatininei (CICr) ≤ 30 ml/min] sau cu obezitate severă. Dacă se utilizează HGMM la pacienți cu CICr 15-30 ml/min, trebuie folosită o schemă de tratament cu doze adaptate. Posologia HNF va fi ajustată în funcție de timpul de tromboplastină parțial activat. (Date suplimentare Tabel 7).²⁶⁶

6.2.2 Anticoagulante orale non-vitamină K

NOAC-urile sunt molecule mici ce inhibă direct un anumit factor al coagulării activat - trombina în cazul dabigatranului, factorul Xa în cazul apixabanului, edoxabanului și ribaroxabanului. Caracteristicile NOAC-urilor utilizate în tratamentul EP acute sunt rezumate în Date suplimentare Tabel 6. Având în vedere previzibilitatea bi-disponibilității și a farmacokineticii, NOAC-urile pot fi administrate în doze fixe, fără a necesita monitorizare de laborator de rutină. Comparativ cu antagoniștii de vitamină K (AVK), NOAC-urile prezintă mai puține interacțiuni medicamentoase.²⁵⁹ În trialuri de faza III ce studiază TEV, dozele de dabigatran, rivaroxaban și apixaban nu au fost reduse la pacienții cu disfuncție renală moderat-severă (CICr 30-60 ml/min), în timp ce edoxaban a fost administrat în doza de 30 mg la acești pacienți. Pacienții cu CICr < 25 ml/min au fost excluși din trialurile ce evaluează apixaban, în timp ce pacienții cu CICr < 30 ml/min au fost excluși din cele ce evaluează rivaroxaban, edoxaban și dabigatran (Date suplimentare Tabel 8).

Tabelul 9 Tratamentul disfuncției ventriculare drepte în EP acută cu risc înalt

Strategie	Proprietăți și utilizare	Avertismente
Optimizare volemică		
Utilizarea cu precauție a soluțiilor de repleție volemică - soluții saline sau Ringer lactat ≤ 500 ml în 15-30 minute	De luat în considerare în cazul pacienților cu presiune venoasă centrală normală sau scăzută (de exemplu, pacienții cu hipovolemie concomitentă)	Repleția volemică poate determina dilatarea VD, poate agrava interdependența ventriculară și poate reduce DC
Agenți vasopresori și inotropi pozitivi		
Noradrenalina 0,2-1,0 $\mu\text{g/kg/min}$	Crește inotropismul VD și TA; susține interacțiunile ventriculare pozitive; restabilește gradientul de perfuzie coronariană	Vasoconstricția excesivă poate agrava perfuzia tisulară
Dobutamina 2-20 $\mu\text{g/kg/min}$	Crește inotropismul VD, scade presiunile de umplere	Dacă se utilizează fără asocierea unui agent vasopresor poate agrava hipotensiunea arterială; poate declanșa sau agrava aritmiile
Suport circulator mecanic		
ECMO/ alte metode de asistare mecanică a circulației	Suport circulator rapid, de scurtă durată, în asociere cu un oxigenator	În cazul utilizării prelungite ($> 5-10$ zile) poate determina complicații: hemoragii, infecții; beneficii clinice doar dacă se asociază cu embolectomie; necesită o echipă specializată

DC = debit cardiac; TA = tensiune arterială; ECMO = oxigenare extracorporeală arterio-venoasă cu membrană; EP = embolie pulmonară; VD = ventricul drept.

* Adrenalina este utilizată în stopul cardiac.

Trialurile de fază III pentru tratamentul TEV (Date suplimentare Tabel 8), precum și cele referitoare la tratamentul extins după primele 6 luni (vezi Secțiunea 8), au demonstrat non-inferioritatea NOAC-urilor față de combinația HGMM + AVK pentru prevenția recurenței TEV simptomatic sau letal și de asemenea rate semnificativ reduse de hemoragii majore.²⁶⁷ Diferite scheme de tratament testate în aceste trialuri sunt descrise în Date suplimentare Tabel 8. Într-un studiu de metaanaliză, incidența ratei de eficacitate primară a fost de 2,0% la pacienții tratați cu NOAC și de 2,2% la cei tratați cu AVK [risc relativ (RR) 0,88, 95% CI 0,74-1,05].²⁶⁸ Episoade hemoragice majore au avut loc la 1,1% dintre pacienții tratați cu NOAC și la 1,7% dintre pacienții tratați cu AVK, RR 0,60 (95% CI 0,41-0,88). În comparație cu pacienții tratați cu AVK, sângerarea majoră a unui loc critic a avut loc mai rar la pacienții tratați cu NOAC (RR 0,38, 95% CI 0,23-0,62); în special s-a remarcat o scădere semnificativă a incidenței hemoragiei intracraniene (RR 0,37, 95% CI 0,21-0,68) și a hemoragiei fatale (RR 0,36, 95% CI 0,15-0,87) în cazul administrării NOAC comparativ cu administrarea de AVK.²⁶⁸

Propunerile pentru managementul tratamentului anticoagulant în EP în situații clinice specifice, pentru care nu există încă suficiente dovezi concludente, sunt prezentate în Date suplimentare Tabel 9.

Ghidurile pentru clinicieni referitoare la administrarea NOAC și managementul urgențelor apărute în urma utilizării lor sunt periodic actualizate de Societatea Europeană pentru Aritmii.²⁶⁹

6.2.3 Antagoniștii de vitamină K

AVK au fost standardul de aur în anticoagularea orală timp de peste 50 de ani. Când sunt utilizate AVK, anticoagularea cu HNF, HGMM sau fondaparină trebuie continuată în paralel cu anticoagularea orală pentru cel puțin 5 zile și până când valoarea international normalized ratio (INR) este între 2,0-3,0 pentru 2 zile consecutive. Administrarea de warfarina poate fi inițiată cu doza de 10 mg la pacienții tineri (<60 ani) fără alte comorbidități și cu doza de ≤5 mg la pacienții vârstnici.²⁶⁹ Doza zilnică se ajustează în funcție de INR în următoarele 5-7 zile, cu ținta între 2,0-3,0. Testarea farmacogenetică poate crește precizia dozării warfarinei.^{270,271} Când este folosită împreună cu parametri clinici, testarea farmacogenetică îmbunătățește controlul anticoagulării și poate fi asociată cu un risc mai redus de sângerare, însă fără a scădea riscul evenimentelor tromboembolice sau mortalitatea.²⁷²

Implementarea unui serviciu specializat pe anticoagulare (cel mai frecvent clinici de anticoagulare) pare să se asocieze o creștere a perioadei de timp în cadrul țintelor terapeutice și cu îmbunătățirea rezultatelor clinice, comparativ cu anticoagularea realizată de către medicul de familie.^{273,274} În cele din urmă, la pacienți selectați și instruiți corespunzător, auto-monitorizarea terapiei cu AVK se asociază cu scăderea evenimentelor tromboembolice și cu creșterea perioadei de timp în cadrul țintelor terapeutice, comparativ cu îngrijirea obișnuită.²⁷⁵

6.3 Tratamentul de reperfuzie

6.3.1 Tromboliza sistemică

Tratamentul trombolitic conduce la îmbunătățiri mai rapide ale obstrucției pulmonare, ale PAP și ale RVP la pacienții cu EP, comparativ cu utilizarea exclusivă a HNF; aceste îmbunătățiri se asociază cu o reducere a dilatării VD decelată ecocardiografic.²⁷⁶⁻²⁷⁹ Cele mai mari beneficii sunt observate atunci când terapia este inițiată în primele 48 de ore de la instalarea simptomatologiei, însă tromboliza poate fi utilă și la pacienții ce prezintă simptomatologie de 6-14 zile.²⁸⁰ Eșecul trombolizei, manifestat prin persistența instabilității clinice și lipsa ameliorării disfuncției VD la ecocardiografie la 36 de ore după administrare, a fost raportată la 8% dintre pacienții cu EP risc înalt.²⁸¹

O metaanaliză a trialurilor referitoare la tromboliză care au inclus (dar nu s-au limitat la) pacienți cu EP risc înalt, definit în principal prin prezența șocului cardiogen, indică o reducere semnificativă atât a mortalității, cât și a ratei de recurență a EP (Date suplimentare Tabel 10). Același studiu a observat o incidență a hemoragiei severe de 9,9% și a hemoragiei intracraniene de 1,7%.²⁸²

La pacienții normotensivi cu EP cu risc intermediar, definit prin disfuncție de VD și creșterea nivelelor tropo-ninelor, impactul tratamentului trombolitic a fost studiat în cadrul trialului *Pulmonary Embolism Thrombolysis* (PEITHO).¹⁷⁹ Tratamentul trombolitic a fost asociat cu o reducere semnificativă a riscului de decompensare hemodinamică sau colaps, dar cu creșterea în paralel a riscului de hemoragie severă intra- și extracraniană.¹⁷⁹ În cadrul trialului PEITHO, mortalitatea la 30 de zile a fost scăzută la ambele loturi de pacienți, deși studiile metaanalitice sugerează o reducere cu 50-60% a mortalității datorate EP sau de orice cauză după administrarea trombolizei la pacienții cu risc intermediar (Date suplimentare Tabel 10).^{282,283}

Regimurile și dozele aprobate ale agenților trombolitici pentru tratamentul EP, precum și contraindicațiile acestui tratament, sunt ilustrate în Tabelul 10. Administrarea i.v. accelerată a activatorului tisular uman recombinat al plasminogenului (rtPA; 100mg în 2 ore) este preferată față de administrarea prelungită a agenților trombolitici de primă generație (streptokinază și urokinază). Datele preliminare referitoare la siguranța și eficacitatea dozelor reduse de rtPA,^{284,285} necesită confirmare prin dovezi solide, înainte de a putea face orice recomandare în acest sens. HNF poate fi administrată în timpul perfuziei continue cu alteplaza, însă trebuie întreruptă în timpul administrării de streptokinază sau urokinază.⁶⁵ Reteplaza²⁸⁶, desmoteplaza²⁸⁷ sau tenecteplaza^{179,278,279} au fost studiate; în prezent, niciunul dintre acești agenți nu este aprobat pentru tratamentul EP acute.

Rămâne neclar dacă tromboliza precoce pentru EP acută (cu risc intermediar sau înalt) are un impact asupra simptomatologiei, limitării funcționale sau HPCTE, la urmărirea pe termen lung. Un mic studiu randomizat, efectuat pe 83 de pacienți, sugerează faptul că tromboliza ar putea îmbunătăți capacitatea funcțională la 3 luni, comparativ cu administrarea doar a tratamentului anticoagulant.²⁷⁸ În trialul PEITHO,¹⁷⁹ persistența simptomelor ușoare, în principal a dispneei, a fost obiectivată la 33% dintre pacienți în cadrul urmăririi pe termen lung (la 41,6

Tabelul 10 Terapia trombolitică: scheme, doze și contraindicații

Molecule	Mod de administrare	Contraindicațiile trombolizei
Activator tisular uman recombinat al plasminogenului (rtPA)	100 mg în decurs de 2 ore 0,6 mg/kg în decurs de 15 min (maximum 50 mg) ^a	Absolute Istoric de AVC hemoragic sau AVC de etiologie necunoscută AVC ischemic în ultimele 6 luni Neoplasm la nivelul sistemului nervos central Traumatism major, intervenții chirurgicale sau traumatism cranio-cerebral în ultimele 3 săptămâni Diateză hemoragică Sângerare activă Relative AVC ischemic tranzitor în ultimele 6 luni Anticoagulare orală Sarcină sau prima săptămână postpartum Puncții în zone necompresibile Resuscitare traumatică Hipertensiune refractară (TAS >180 mmHg) Boală hepatică avansată Endocardită infecțioasă Ulcer peptic activ
Streptokinază	250000 UI doză de încărcare în decurs de 30 min, urmat de 100000 UI/h timp de 12-24 ore Regim accelerat: 1.5 milioane UI în decurs de 2 ore.	
Urokinază	4400 UI/kg doză de încărcare în decurs de 10 min, urmat de 4400 UI/kg/h timp de 12-24 ore Regim accelerat: 3 milioane UI în decurs de 2 ore.	

TA = tensiunea arterială; IU = unități internaționale; rtPA, activator de plasminogen de tip tisular recombinant.

^a Acesta este regimul accelerat pentru rtPA în embolia pulmonară; nu este aprobat oficial, dar este uneori folosit în instabilitate hemodinamică extremă, cum ar fi oprirea cardiacă.

± 15,7 luni).²⁸⁸ Cu toate acestea, majoritatea pacienților (85% în brațul cu tenecteplază și 96% în brațul placebo) au avut o probabilitate joasă sau intermediară - după definiția din Ghidurile ESC²⁸⁹ - de persistență sau reapariție a HTP la urmărirea ecocardiografică.²⁸⁸ Drept urmare, dovezile acestui studiu nu susțin administrarea trombolizei în scopul prevenirii sechelelor pe termen lung (Secțiunea 10) la pacienții cu EP cu risc intermediar, însă acesta prezintă limite, întrucât urmărirea clinică a fost realizată la doar 62% din pacienții incluși în studiu.

6.3.2 Tratamentul intervențional percutan pe cateter

Reperfuzia mecanică reprezintă inserția unui cateter la nivelul arterelor pulmonare prin abord femural. Sunt utilizate diverse tipuri de catetere (prezentate în Date suplimentare Tabel 11) pentru a realiza fragmentarea mecanică, aspirația trombului sau, mai frecvent, este folosită o abordare farmaco-mecanică, combinând fragmentarea mecanică sau prin ultrasunete cu administrarea in situ a unei doze reduse de trombolitic.

Majoritatea datelor legate de embolectomia pe cateter derivă din registre și din integrarea rezultatelor unor serii de cazuri.^{290,291} Ratele de succes procedural (definite ca stabilizare hemodinamică, corecția hipoxemiei și supraviețuire până la data externării) ale tratamentului intervențional raportate de aceste studii se ridică la 87%;²⁹² totuși, aceste rezultate pot fi subiectul unui bias de publicare. Un RCT a comparat tratamentul convențional bazat pe heparină, cu un tratament intervențional ce combină fragmentarea trombului prin ultrasunete cu administrarea in situ a unei doze reduse de trombolitic, incluzând un lot de 59 de pacienți cu EP risc intermediar. În studiul respectiv, tromboliza prin ultrasunete s-a asociat cu o scădere mai importantă a raportului dimensiunilor VD/VS la 24h, fără o creștere a riscului de sângerare.²⁹³

Datele rezultate din două studii prospective de cohorte^{294,295} și un registru,²⁹⁶ cu un total de 352 de pacienți, susțin ameliorarea funcției VD, a perfuziei pulmonare și a PAP la pacienți cu EP cu risc intermediar sau înalt, prin utilizarea acestei tehnici. Hemoragia intracraniană a fost un eveniment rar, însă conform *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries* (GUSTO) rata complicațiilor hemoragice moderate și severe a fost de 10% în una dintre aceste cohorte.²⁹⁴ Aceste rezultate trebuie interpretate cu prudență, având în vedere loturile mici de pacienți tratați, lipsa studiilor ce compară direct rezultatele trombolizei intervenționale cu cele ale trombolizei sistemice și lipsa RCT privind rezultatele eficacității clinice.

6.3.3 Embolectomia chirurgicală

Embolectomia chirurgicală în EP acută se efectuează de obicei cu bypass cardiopulmonar, fără a pensa crosa aortică și fără oprirea cordonului de tip cardioplegic, urmat de incizie la nivelul celor două artere pulmonare principale și extragerea sau aspirația trombilor proaspăt formați. Date recente indică rezultate favorabile ale tratamentului chirurgical la pacienți cu EP risc înalt, cu sau fără stop cardiac și în cazuri selecționate de EP cu risc intermediar.²⁹⁷⁻³⁰⁰ Pentru 174322 de pacienți spitalizați între 1999 și 2013 cu diagnosticul de EP în statul New York, ratele de supraviețuire și de recurență au fost comparate după utilizarea trombolizei (n=1854) sau a embolectomiei chirurgicale (n=257) ca terapie de primă intenție. Per total, nu s-a constatat o diferență în ceea ce privește mortalitatea la 30 de zile între cele două tipuri de reperfuzie (15%, respectiv 13%), însă tromboliza s-a asociat cu un risc mai ridicat de AVC și de reintervenție la 30 de zile. Nu s-a observat o diferență în rata de supraviețuire la 5 ani, însă tromboliza s-a asociat cu un risc mai ridicat de recurență a EP care a necesitat reinternare, comparativ cu embo-

lectomia chirurgicală (7,9% vs. 2,8%). Totuși, cele două variante de tratament nu au fost alocate randomizat în acest studiu observațional retrospectiv și este posibil ca pacienții propuși pentru tratament chirurgical să fi fost selectați. O analiză a *Society of Thoracic Surgery Database* bazată pe date colectate multicentric, ce a cuprins 214 pacienți propuși pentru embolectomie chirurgicală pentru EP cu risc înalt (n=38) sau intermediar (n=176), a evidențiat o mortalitate intraspitalicească de 12%, cu cele mai nefavorabile rezultate (32%) în grupul de pacienți care au prezentat stop cardiac pre-operator.²⁹⁹

Experiența recentă pare să susțină utilizarea combinată a oxigenării extracorporale arterio-venoasă cu membrană (ECMO) cu embolectomia chirurgicală, în special la pacienții cu EP cu risc înalt, indiferent de necesitatea efectuării resuscitării cardio-pulmonare. Printre pacienții care s-au prezentat cu EP cu risc intermediar (n=28), EP cu risc înalt fără stop cardiac (n=18) și EP cu stop cardiac (n=9), ratele de supraviețuire intraspitalicească și la 1 an au fost de 93%, respectiv 91%.³⁰⁰

6.4 Echipe multidisciplinare pentru embolia pulmonară

Conceptul de echipă multidisciplinară care răspunde rapid pentru managementul EP severe (risc înalt și cazuri selectate cu risc intermediar) a apărut în SUA, având o acceptare tot mai mare în cadrul comunităților medicale și este implementat în spitalele din Europa și din întreaga lume. Constituirea echipelor ce răspund rapid în EP (PERT) este încurajată deoarece acestea corespund nevoilor sistemelor moderne de sănătate.³⁰¹ O astfel de echipă cuprinde specialiști din diferite domenii precum cardiologie, pneumologie, hematologie, chirurgie vasculară, anestezie și terapie intensivă, chirurgie cardiovasculară și radiologie (intervențională). Echipa comunică în timp real (față în față sau prin videoconferință) pentru a îmbunătăți deciziile terapeutice. Acest lucru permite elaborarea unui plan de tratament și facilitează aplicarea lui imediată.³⁰¹ Componenta exactă și modul de operare al acestor echipe nu sunt fixe, depinzând de resursele și experiența disponibile în fiecare spital care tratează EP acută.

6.5 Filtrele de venă cavă

Scopul unui filtru de venă cavă este de a împiedica în mod mecanic pătrunderea trombilor venoși în circulația pulmonară. Majoritatea dispozitivelor actuale se introduc percutan și pot fi extrase după câteva săptămâni sau luni sau pot fi menținute pe termen lung dacă este necesar.

Potențialele indicații includ TEV la pacienții care au contraindicație absolută pentru tratamentul anticoagulant, EP recurentă în pofida anticoagulării adecvate și pentru profilaxia primară la pacienții cu risc crescut de TEV. Alte indicații potențiale pentru implantarea filtrului, precum trombii flotanți, nu au fost validate la pacienții fără contraindicații pentru tratamentul anticoagulant.

Numai două trialuri randomizate de fază III au comparat tratamentul anticoagulant cu sau fără filtru de venă cavă la pacienții cu TVP proximală, cu sau fără EP asociată.³⁰²⁻³⁰⁴ În studiul *Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption* (PREPIC), implantarea unui filtru permanent de venă cavă s-a asociat cu o reducere semnificativă a riscului de EP recurentă și cu o creștere semnificativă a riscului de TVP, fără o diferență semnificativă în ceea ce privește riscul de TEV recurent sau mortalitatea.^{303,304} Trialul randomizat PREPIC-2 a inclus 399 de pacienți cu EP și tromboză venoasă care au primit tratament anticoagulant, cu sau fără implantarea unui filtru de venă cavă recuperabil. În acest studiu, rata de recurență a TEV a fost scăzută în ambele grupuri, fără diferențe între acestea.³⁰² O trecere în revistă sistematică și o metaanaliză cu privire la eficacitatea și profilul de siguranță al filtrelor de venă cavă a inclus 11 studii, cu un total de 2055 de pacienți care au primit filtru și 2149 de pacienți în lotul de control.³⁰⁵ Implantarea filtrului de venă cavă s-a asociat cu o scădere cu 50% a incidenței EP și o creștere cu ~70% a riscului de TVP. Nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză sau legată de EP între pacienții cu sau fără filtru de venă cavă.

Indicația largă de implantare a unui filtru venos la pacienții cu TVP proximală recentă (<1 lună) care au contraindicație absolută pentru tratamentul anticoagulant, se bazează în principal pe riscul de recurență al EP perceput ca fiind ridicat în acest context și pe lipsa altor variante terapeutice.

Complicațiile asociate filtrelor de venă cavă sunt frecvente și pot fi grave. O trecere în revistă sistematică a literaturii relevă penetrarea peretelui venos în 1699 (19%) din 9002 proceduri; din aceste cazuri, 19% au interesat organe adiacente și ≥8% au fost simptomatice.³⁰⁶ Complicațiile letale au fost rare (doar două cazuri), însă 5% dintre pacienți au necesitat intervenții majore, precum extragerea chirurgicală a filtrului, introducerea unui stent endovascular sau embolizare, extragerea endovasculară a filtrului permanent, nefrostomie percutană sau montarea de stent ureteral.³⁰⁶ Alte complicații raportate includ ruperea și/sau embolizarea filtrului sau TVP extinsă uneori până la nivelul VCI.^{303,307,308}

6.6 Recomandările de tratament în faza acută a TEP cu risc înalt^a

Recomandări	Clasă ^b	Nivel ^c
La pacienții cu EP cu risc înalt se recomandă inițierea imediată, fără întârziere, a tratamentului cu HNF, incluzând un bolus dozat în funcție de greutatea corporală.	I	C
Tromboliza sistemică este recomandată în cazul pacienților cu EP cu risc înalt.	I	B
Embolectomia chirurgicală este recomandată la pacienții cu EP cu risc înalt la care tromboliza este contraindicată sau a eșuat. ^d	I	C
În cazul pacienților cu EP cu risc înalt la care tromboliza este contraindicată sau a eșuat, ar putea fi luat în considerare tratamentul direcționat pe cateter. ^d	IIa	C
Noradrenalina și/sau dobutamina ar trebui luate în considerare la pacienții cu EP cu risc înalt	IIa	C
ECMO poate fi luat în considerare, combinat cu embolectomia chirurgicală sau cu tratamentul direcționat pe cateter, la pacienții cu EP și colaps circulator refractar sau stop cardiac. ^d	IIb	C

ECMO = oxigenarea extracorporală arterio-venoasă cu membrană; EP = embolia pulmonară; HNF = heparină nefracționată.

^a Vezi tabelul 4 pentru definiția EP cu risc înalt.

^b Clasă de recomandare.

^c Nivel de evidență.

^d Dacă există resursele și experiența necesare.

6.7 Recomandările de tratament în faza acută a EP cu risc intermediar sau scăzut^a

Recomandări	Clasă ^b	Nivel ^c
Inițierea tratamentului anticoagulant		
Se recomandă inițierea imediată a tratamentului anticoagulant la pacienții cu probabilitate clinică intermediară sau înaltă, pe durata desfășurării testelor diagnostice.	I	C
Dacă se inițiază tratamentul anticoagulant parenteral, HGMM sau fondaparina sunt recomandate (în detrimentul HNF) pentru majoritatea pacienților.	I	A
Anticoagulante orale		
Dacă inițiază tratamentul anticoagulant oral, la pacienții cu EP eligibili pentru tratamentul cu NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban sau ribaroxaban), se preferă NOAC în defavoarea unei AVK.	I	A
Dacă pacientul este tratat cu o AVK, se recomandă suprapunerea administrării tratamentului anticoagulant parenteral până la atingerea unui INR = 2,5 (interval 2,0-3,0).	I	A
NOAC nu sunt recomandate la pacienții cu disfuncție renală severă, în timpul sarcinii sau alăptării sau la pacienții ce suferă de sindromul anticorpilor antifosfolipidici.	III	C
Tratamentul de reperfuzie		
Tromboliza “de salvare” se recomandă la pacienții cu degradare hemodinamică aflați sub tratament anticoagulant.	I	B
Ca alternativă la tromboliza “de salvare”, trebuie luate în considerare embolectomia chirurgicală sau tratamentul direcționat pe catetere la pacienții cu degradare hemodinamică aflați sub tratament anticoagulant.	IIa	C
Nu se recomandă utilizarea de rutină a trombolizei sistemice la pacienții cu EP cu risc intermediar sau scăzut. ^f	III	B

CICr = clearance de creatinină; INR = international normalized ratio; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulant oral non-vitamină K, EP = embolie pulmonară; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagonist de vitamină K.

^a Vezi Tabelul 9 pentru definiția severității EP și a riscului asociat EP.

^b Clasă de recomandare.

^c Nivel de evidență.

^d Dabigatranul nu este recomandat pacienților cu CICr <30 ml/min. Edoxaban se administrează în doză zilnică unică de 30 mg la pacienții cu CICr 15-50 ml/min și nu este recomandat la CICr <15 ml/min. Rivaroxabanul și apixabanul vor fi utilizate cu prudență la pacienții cu CICr 15-29 ml/min și nu sunt recomandate la CICr <15 ml/min.

^e Dacă există resursele și experiența necesare.

^f Raportul risc-beneficiu al embolectomiei chirurgicale sau al tratamentului direcționat pe cateter nu a fost stabilit în cazul EP cu risc intermediar sau scăzut.

6.8 Recomandările privind echipele multidisciplinare în embolia pulmonară

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Constituirea unei echipe multidisciplinare și a unui program de management al pacienților cu EP cu risc înalt și (în cazuri selectate) cu risc intermediar ar trebui luată în considerare în funcție de resursele și experiența disponibile în fiecare spital.	Ila	C

EP = embolie pulmonară.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

6.9 Recomandări pentru filtrele de venă cavă inferioară

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Filtrele de VCI ar trebui luate în considerare la pacienții cu EP și contraindicații absolute pentru anticoagulare.	Ila	C
Filtrele de VCI ar trebui luate în considerare în cazuri de EP recurente în pofida anticoagulării terapeutice.	Ila	C
Utilizarea de rutină a filtrelor de venă cavă inferioară nu este recomandată.	III	A

VCI = vena cavă inferioară; EP = embolie pulmonară;

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

6.10 Recomandări pentru externarea precoce și tratamentul la domiciliu

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Pacienții atent selectați având EP cu risc scăzut, ar trebui luați în considerare pentru externare precoce și continuarea tratamentului la domiciliu, dacă pot fi asigurate o îngrijire și un tratament ambulator adecvate. ^c	Ila	A

EP = embolie pulmonară.

^a Clasă de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Vezi Ilustrația centrală (Figura 5) pentru îndrumări suplimentare cu privire la definirea EP cu risc scăzut și luarea deciziilor.

7. Diagnostic și management integrate și adaptate riscului

7.1 Strategii de diagnostic

Diverse combinații de evaluări clinice, măsurători ale D-dimerilor plasmatici și teste imagistice au fost propuse și validate pentru diagnosticul EP.

Aceste strategii au fost testate la pacienții cu EP suspectată în unitatea de primire urgențe sau pe durata spitalizării^{101,164,171,320} și mai recent în mediul de îngrijire medicală primară.¹¹¹ Întreruperea tratamentului anticoagulant fără respectarea acestor strategii de diagnostic bazate pe dovezi a fost asociată cu o creștere semnificativă a numărului de episoade de EP și de moarte subită cardiacă la 3 luni.¹² Cei mai simpli algoritmi de diagnostic pentru EP suspectată - cu și fără instabilitate hemodinamică - sunt prezentați în Figurile 4, respectiv 5. Cu toate acestea,

este recunoscut faptul că strategia de diagnostic pentru EP suspectată poate varia în funcție de disponibilitatea și de experiența de a utiliza teste specifice, în diverse spitale și contexte clinice.

Strategia de diagnostic pentru EP acută suspectată în sarcină este discutată în secțiunea 9.

7.1.1 Suspiciunea de embolie pulmonară cu instabilitate hemodinamică

Strategia propusă este prezentată în Figura 4. Probabilitatea clinică este de obicei mare și diagnosticul diferențial include tamponada cardiacă, sindromul coronarian acut, disecția de aortă, disfuncția valvulară acută și hipovolemia. Cel mai util test inițial în această situație este ETT efectuată la patul pacientului, care va arăta disfuncție acută VD dacă EP acută este cauza decompensării hemodinamice a pacientului. La un pacient extrem de instabil, dovada ecocardiografică a disfuncției de VD este suficientă pentru a iniția reperfuzia imediată fără teste suplimentare. Această decizie poate fi întărită prin vizu-

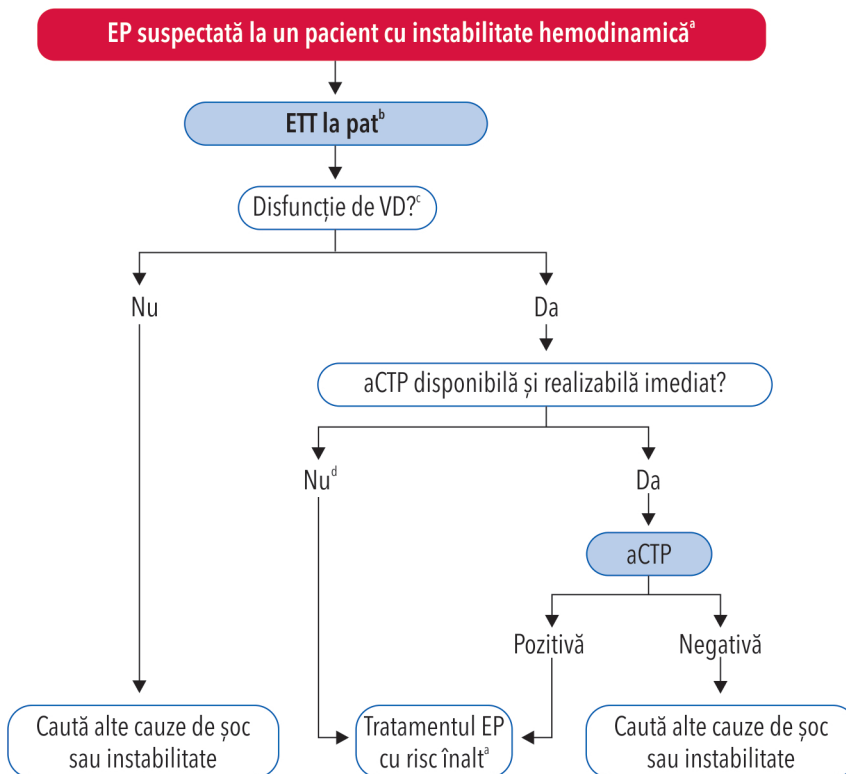


Figura 4 Algoritm de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de EP cu risc înalt cu instabilitate hemodinamică

APTC = angiografie pulmonară prin tomografie computerizată; USC = ultrasonografie cu compresie; TVP = tromboză venoasă profundă, VS = ventricul stâng; EP = embolie pulmonară; VD = ventricul drept; ETT = ecocardiografie transtoracică.

^a Vezi Tabelul 4 pentru definirea instabilității hemodinamice și a EP cu risc crescut.

^b Testele imagistice auxiliare efectuate la marginea patului pot include ecocardiografia transesofagiană, care poate decela emboli în arterele pulmonare și în ramurile principale ale acestora și ecografia bilaterală venoasă USC, care poate confirma prezența TVP și, prin urmare, TEV.

^c În situația de urgență în care se suspectează o EP cu risc înalt, acesta se referă în principal la raportul dintre VD/VS >1,0; descoperirea ecocardiografică a disfuncției de VD este reprezentată grafic în Figura 2.

^d Include cazurile în care starea pacientului este atât de critică încât permite doar testele diagnostice la pat. În aceste cazuri, descoperirea ecocardiografică a disfuncției de VD confirmă EP cu risc înalt și este recomandată reperfuzia de urgență.

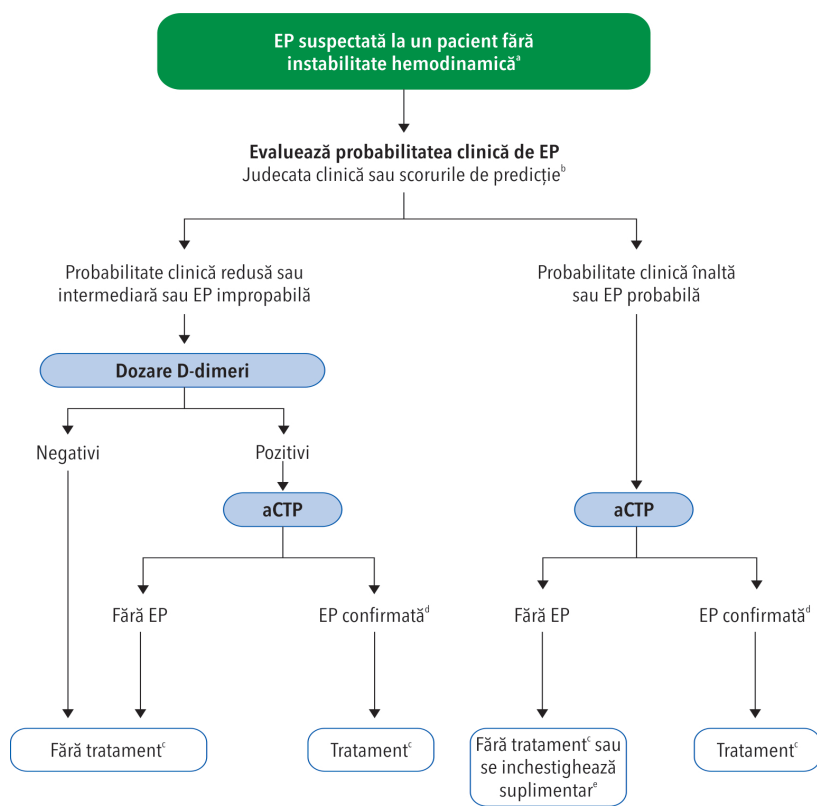


Figura 5 Algoritmul de diagnostic pentru pacienții cu suspiciune de EP fără instabilitate hemodinamică

APTC = angiografie pulmonară prin tomografie computerizată; EP = embolie pulmonară.

^a Strategia de diagnostic propusă pentru femeile însărcinate cu suspiciune de EP acut este discutată în Secțiunea II.

^b Două scheme de clasificare alternative pot fi utilizate pentru a evalua probabilitatea clinică, ex. o schemă cu 3 nivele (probabilitate clinică redusă, intermediară sau crescută) sau o schemă cu două nivele (TEP probabil sau TEP improbabil).

^c Tratamentul se referă la tratamentul anticoagulant pentru TEP.

^d APTC este considerat diagnostic pentru EP dacă relevă EP segmentară sau la un nivel mai proximal.

^e În cazul unui APTC negativ la pacienții cu probabilitate clinică înaltă investigații suplimentare prin teste imagistice pot fi luate în considerare înainte de decide neînceperea tratamentului.

alizarea (rară) a trombilor intracavitari la nivelul cordului drept.^{155,157,321,322} Testele imagistice auxiliare utilizate la patul pacientului includ ETE, care poate permite vizualizarea directă a trombilor la nivelul trunchiului arterei pulmonare și în ramurile sale principale, în special la pacienții cu disfuncție de VD. ETE ar trebui efectuată cu prudență la pacienții hipoxemici. Mai mult, CUS la patul pacientului poate decela TVP proximală. Imediat ce pacientul este stabilizat utilizând tratament suportiv, trebuie urmărită confirmarea finală a diagnosticului prin angiografie CT.

Pentru pacienții instabili aduși direct în laboratorul de cateterism cu suspiciunea de sindrom coronarian acut, angiografia pulmonară poate fi considerată a fi o procedură de diagnostic după ce sindromul coronarian acut a fost exclus, dacă EP este o alternativă probabilă de diagnostic și în special dacă tratamentul intervențional reprezintă o opțiune terapeutică.

7.1.2 Embolie pulmonară suspectată fără instabilitate hemodinamică

7.1.2.1 Strategia bazată pe angiografie prin tomografie computerizată

Strategia bazată pe APTC propusă este prezentată în Figura 5. La pacienții primiți în unitatea de primiri urgențe, măsurarea D-dimerilor plasmatici este primul pas logic după evaluarea probabilității clinice de EP și permite excluderea EP în aproximativ 30% din cazuri. D-dimerii nu trebuie dozați la pacienții cu o probabilitate clinică înaltă de EP, având o valoare predictivă negativă scăzută la această populație.³²³ Este de asemenea mai puțin util la pacienții spitalizați, deoarece numărul de pacienți care trebuie testați pentru a obține un rezultat negativ relevant clinic este mare.

În majoritatea centrelor, APTC este al doilea test diagnostic utilizat la pacienții cu un nivel crescut al D-dimerilor și explorarea de primă intenție la pacienții cu o

probabilitate clinică înaltă de EP. APTC este considerată a fi diagnostică pentru EP atunci când decelează un tromb cel puțin la nivel segmentar în arterele arterial pulmonar. Rezultate fals-negative ale APTC au fost raportate la pacienții cu probabilitate clinică înaltă de EP;¹¹⁵ în orice caz, astfel de discrepanțe sunt rare și riscul tromboembolic la 3 luni a fost scăzut la acești pacienți.¹⁷¹ În consecință, atât necesitatea efectuării unor teste suplimentare, cât și natura acestora, rămân controversate în aceste situații clinice.

7.1.2.1 Strategia bazată pe scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie

În spitalele în care V/Q este disponibilă cu ușurință, aceasta este o opțiune valabilă pentru pacienții cu D-dimeri crescuți și o contraindicație pentru efectuarea APTC. De asemenea, V/Q poate fi preferată față de APTC pentru a evita iradierea inutilă, în special la pacienții mai tineri și la femei, la care un CT toracic ar putea crește riscul de cancer de sân.³²⁴ V/Q este diagnostică (cu rezultat normal sau probabilitate înaltă) la aproximativ 30-50% dintre pacienții cu EP suspectat din unitatea de primire urgențe.^{75,122,134,325} Proporția V/Q diagnostice este mai mare la pacienții cu radiografie toracică normală, iar acest lucru ar putea susține utilizarea V/Q ca test imagistic de primă intenție pentru EP la pacienții mai tineri, în funcție de disponibilitatea locală.³²⁶ Numărul de pacienți cu rezultate neconcludente poate fi redus în continuare luând în considerare probabilitatea clinică. Astfel, pacienții cu V/Q non-diagnostică și probabilitate clinică scăzută de EP au o prevalență scăzută a EP confirmate,^{124,325} și valoarea predictivă negativă a acestei combinații este în continuare crescută prin absența unei TVP la membrele inferioare la CUS. Dacă la V/Q indică probabilitate înaltă de EP la un pacient cu probabilitate clinică scăzută, trebuie luată în considerare confirmarea prin alte teste.

7.2. Strategii terapeutice

7.2.1 Terapie în urgență a EP cu risc înalt

Algoritmul pentru abordarea terapeutică ajustată în funcție de risc pentru EP acută este prezentat în Figura 6; un algoritm de management în urgență specific pentru pacienții suspecți cu EP cu risc înalt este propus în Date Suplimentare Figura 1. Terapie de reperfuzie primară, în majoritatea cazurilor tromboliza sistemică, este tratamentul de elecție pentru pacienții care se prezintă cu EP cu risc înalt. Embolectomia pulmonară chirurgicală sau intervențională reprezintă opțiuni terapeutice alternative în cazul pacienților care au contraindicații pentru tromboliză, dacă există expertiza necesară și dacă resursele adecvate sunt disponibile. După tratamentul de reperfuzie și stabilizarea hemodinamică, pacienții care se recuperează după EP cu risc înalt pot fi trecuți de pe anticoagulare parenterală pe anticoagulare orală. Din moment ce pacienții aparținând acestei categorii de risc au fost excluși din studiile de faza III cu NOAC, momentul optim pentru această tranziție nu a fost determinat, dar în schimb ar trebui să se bazeze pe judecata clinică. Trebuie să fie urmate specificațiile referitoare la doza inițială mai mare de apixaban sau rivaroxaban (timp de 1 respec-

tiv 3 săptămâni după diagnosticul EP) sau perioada minimă de (5 zile) de anticoagulare cu heparină înainte de a trece la dabigatran sau edoxaban (vezi Date Suplimentare Tabelul 8 pentru regimuri testate și aprobate).

7.2.2 Terapie EP cu risc intermediar

În majoritatea cazurilor de EP acută fără instabilitate hemodinamică, tratamentul adecvat este anticoagularea parenterală sau orală (fără tratament de reperfuzie). După cum este ilustrat în Figura 6, pacienții normotensivi cu cel puțin un indicator de risc ridicat legat de EP, condiții agravante sau comorbidități ar trebui spitalizați. În acest grup, pacienții cu semne de disfuncție de VD la ecocardiografie sau aCTP (prezentată grafic în Figura 3) și troponină pozitivă, trebuie monitorizați în primele ore sau zile datorită riscului de decompensare hemodinamică precoce și colaps circulator.¹⁷⁹ Reperfuzia primară prin tromboliză sistemică efectuată de rutină, în special tromboliza sistemică cu doza completă, nu este recomandată întrucât riscul complicațiilor hemoragice amenințătoare de viață este ridicat în comparație cu beneficiul scontat. Tromboliza de salvare sau, ca alternativă, embolectomia chirurgicală ori cea intervențională sunt măsuri care ar trebui rezervate pacienților care dezvoltă semne de instabilitate hemodinamică. În studiul PEITHO, timpul mediu dintre randomizare și deces sau decompensare hemodinamică a fost de $1,79 \pm 1,60$ de zile în brațul placebo (numai cu heparină).¹⁷⁹ Prin urmare, pare rezonabil ca pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt să fie lăsați pe HGMM în primele 2-3 zile și să existe siguranța ca aceștia rămân stabili hemodinamici înainte de a trece la anticoagulare orală. După cum este menționat în secțiunea anterioară, trebuie iesc urmate specificațiile privind doza inițială crescută de apixaban sau rivaroxaban sau perioada generală minimă de anticoagulare cu heparină înainte de trecere la dabigatran sau edoxaban.

Sugestii referitoare la anticoagulare și managementul general al EP acute în situații clinice specifice pentru care lipsesc dovezi concludente, sunt prezentate în Tabelul 9 în Date Suplimentare.

7.2.3 Managementul EP cu risc redus: triajul pentru dispensarizare precoce și tratament la domiciliu

Ca regulă generală, externarea precoce a unui pacient cu EP acută și continuarea tratamentului anticoagulant la domiciliu poate fi luată în considerare dacă sunt îndeplinite următoarele trei criterii: (i) riscul decesului precoce asociat EP sau de complicații severe este scăzut (secțiunea 5); (ii) nu există comorbidități importante sau condiții agravante (vezi secțiunea 5) care ar impune spitalizarea; (iii) îngrijirea în ambulatoriu și tratamentul anticoagulant pot fi asigurate, luând în considerare complianța terapeutică (anticipată) și posibilitățile oferite de către sistemul de sănătate și infrastructura socială.

Trialuri randomizate și studii de cohortă prospective, care au investigat fezabilitatea și siguranța externării precoce și a tratamentului la domiciliu în EP, au aderat la aceste principii, chiar dacă au fost folosite criterii ușor diferite sau combinații ale acestora pentru a garanta cele trei cerințe de mai sus.

Criteriile de excludere Hestia (Date Suplimentare Tabel 12) reprezintă o listă de parametri clinici sau întrebări care pot fi obținute/completați la patul pacientului. Ele integrează aspecte legate de severitatea EP, comorbidități și fezabilitatea tratamentului la domiciliu. Dacă răspunsul la cel puțin o întrebare este “da”, atunci pacientul nu poate fi externat precoce. Într-un trial referitor la management cu un singur braț, care a utilizat aceste criterii pentru a selecta candidații pentru tratamentul la domiciliu, rata de recurență la 3 luni a TEV a fost de 2,0% (0,8-4,3%) la pacienții cu EP acută care au fost externați în primele 24 de ore.³¹⁷ Într-un studiu de non-inferioritate ulterior care a randomizat 550 de pacienți externarnți precoce doar pe baza criteriilor Hestia versus testarea suplimentară și a NT-proBNP și externare precoce la niveluri ≤ 500 pg/ml, obiectivul principal (mortalitate la 30 de zile din cauza EP sau a hemoragiei, resuscitare cardiopulmonară sau internare într-o unitate de terapie intensivă) a fost foarte scăzut în ambele brațe. Rezultatele sugerează faptul că dozarea peptidelor natriuretice la pacienții eligibili pentru tratamentul la domiciliu pe baza criteriilor Hestia, nu aduce valoare suplimentară, deși studiul nu a avut puterea de a demonstra acest lucru.³¹⁸

PESI și forma sa simplificată, sPESI (Tabelul 7), integrează de asemenea parametri clinici de severitate ai EP și comorbiditățile pentru a permite evaluarea mortalității de orice cauză la 30 de zile. În comparație cu criteriile Hestia, PESI este mai standardizat, dar conține o listă mai puțin cuprinzătoare a condițiilor agravante; în plus, sPESI exclude toți pacienții cu cancer din categoria cu risc scăzut (compară Tabelul 7 cu Tabelul 12 din Date Suplimentare). PESI nu a fost dezvoltat inițial ca un instrument de selectare al pacienților candidați pentru tratament la domiciliu, dar acesta a fost utilizat - în combinație cu criterii suplimentare de fezabilitate - într-un studiu efectuat pe 344 de pacienți randomizați pentru tratament intraspitalicesc și în ambulatoriu pentru EP.¹⁷⁸ Un pacient (0,6%) din fiecare grup de tratament a decedat în termen de 90 de zile.¹⁷⁸

La pacienții care au fost incluși în studii prospective de cohortă și tratați la domiciliu, cu sau fără o scurtă perioadă de spitalizare, rata de recurență tromboembolică la 3 luni, sângerările majore și decesele au fost de 1,75%, 1,43%, respectiv 2,83%.³²⁷

În concluzie, datele disponibile până în prezent indică faptul că ambele, criteriile Hestia și PESI sau sPESI par

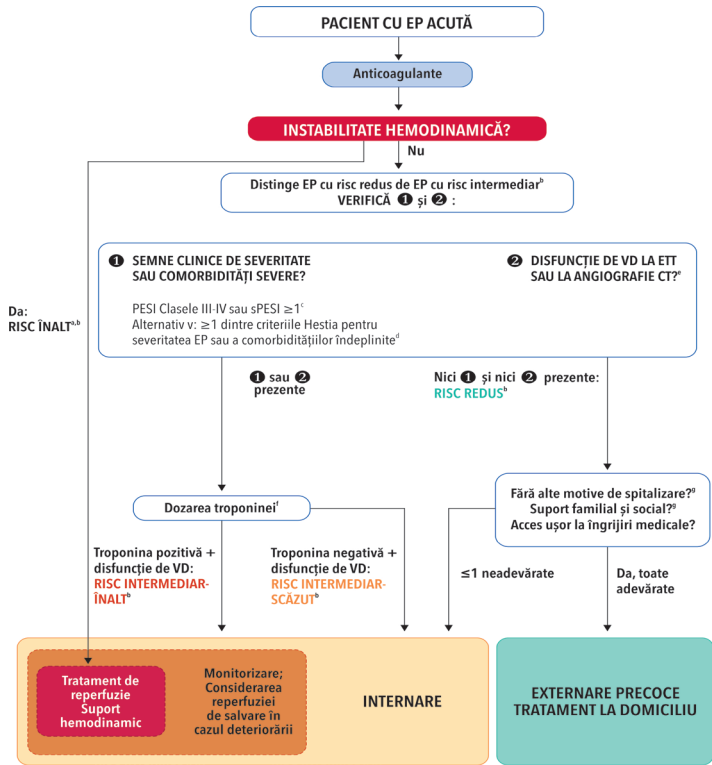


Figura 6 Ilustrația centrală. Strategia de management ajustată în funcție de risc pentru embolia pulmonară acută.

APTC = angiografie pulmonară prin tomografie computerizată; EP = embolia pulmonară; PESI = Indicele de severitate al embolismului pulmonar; VD = ventricul drept; sPESI = Indicele simplificat al severității embolismului pulmonar; ETT = ecocardiograma transtoracică.

^a De văzut și algoritmi de gestionare a situațiilor de urgență din datele suplimentare disponibile online.

^b Referire la Tabelul 9 pentru definirea EP cu risc înalt, intermediar-înalt, intermediar-scăzut și scăzut.

^c Cancer, insuficiență cardiacă și boli cronice pulmonare sunt incluse în PESI și sPESI (Tabelul 8).

^d Vezi Tabelul 13 pentru criteriile Hestia.

^e Rezultatele imagistice relevante din punct de vedere prognostic (ETT sau aCTP) la pacienții cu EP acută sunt prezentate grafic în Figura 3.

^f Determinarea nivelului troponinei cardiace poate să fi fost deja efectuată în cursul evaluării diagnostice inițiale.

^g Include în criteriile Hestia.

capabile să identifice în mod sigur pacienții care (i) au EP cu risc redus și (ii) sunt lipsiți de comorbidități grave. În consecință, oricare dintre ele poate fi utilizată pentru triajul clinic în funcție de experiența și preferințele locale. Dacă este aleasă o abordare care se bazează pe PESI sau sPESI, ea trebuie combinată cu evaluarea siguranței externării precoce și a tratamentului la domiciliu; această evaluare este deja integrată în criteriile Hestia.

O decizie mai dificilă legată de externarea imediată sau precoce este dacă excluderea EP cu risc intermediar doar pe criterii clinice este adecvată sau dacă evaluarea disfuncției de VD sau a injuriei miocardice (vezi secțiunea 5) printr-un test imagistic sau a unui biomarker de laborator este necesară pentru siguranța maximă a pacientului aflat în această perioadă precoce „vulnerabilă”. Un trecere în revistă sistematică și o metaanaliză a studiilor de cohortă a sugerat că sensibilitatea prognosticului este crescută în continuare atunci când criteriile clinice (de exemplu, PESI sau sPESI) sunt combinate cu investigații imagistice sau cu nivelurile unor biomarkeri.²³⁴ Un trial multicentric prospectiv referitor la management a testat această ipoteză, investigând eficacitatea și siguranța externării precoce și a tratamentului ambulatoriu cu rivaroxaban, la pacienți selectați după criterii clinice în absența disfuncției de VD. Per total, aproximativ 20% dintre pacienții cu EP examinați au fost incluși neselectați. La analiza intermediară predefinită a 525 de pacienți (50% din populația planificată), rata de TEV recurent simptomatic sau fatal a fost

de 0,6% (test unilateral 99% interval de încredere 2,1%), permițând respingerea precoce a ipotezei nule și terminarea studiului. Sângerarea majoră a apărut la șase (1,2%) dintre pacienții din lotul de siguranță. Nu au fost decese determinate de EP.³¹⁹ Având în vedere dovezile existente și luând în considerare (i) scenariul catastrofal al decesului precoce al unui pacient cu EP acută care este considerat în mod fals a fi cu risc scăzut doar pe criterii clinice și externat „prea devreme” (așa cum este descris în trialul terminat prematur³²⁸) și (ii) ușurința și efortul suplimentar minim pentru evaluarea dimensiunii și a funcției VD la prezentare prin ecocardiografie sau prin APCT pentru diagnosticarea EP³²⁹ (secțiunea 5) - este înțelept să excludem disfuncția de VD și trombiile intracardiace, dacă este planificată externarea imediată sau precoce (în primele 24-48 de ore) a pacientului.

8. Tratamentul cronic și prevenția recurențelor

Scopul anticoagulării după episodul de EP acută este de a completa tratamentul fazei acute și de a preveni recurențele TEV pe termen lung. Agenții terapeutici utilizați în prezent pentru episodul inițial și pentru primele luni de tratament sunt descriși la Capitolul 6.

Tabelul 11 Clasificarea factorilor de risc pentru tromboembolismul venos în funcție de riscul de recurență pe termen lung

Riscul pentru recurență pe termen lung ^a	Categoria factorului de risc pentru episodul index de EP ^b	Exemple ^b
Scăzut (<3% pe an)	Factor de risc tranzitor sau reversibil asociat cu un risc de 10 ori mai mare pentru episodul index de TEV (comparativ cu pacienți fără factori de risc)	- Intervenție chirurgicală cu anestezie generală >30 de minute - Repaus la pat în spital (cu deplasare la grupul sanitar) ≥3 zile pentru o patologie acută sau exacerbarea unei patologii cronice - Traumatism cu fracturi
Intermediar (3-8% pe an)	Factor de risc tranzitor sau reversibil asociat cu un risc ≤10 ori al primului episod (index) de TEV	- Chirurgie minoră (anestezie generală <30 de minute) - Internare în spital <3 zile pentru o patologie acută - Terapie estrogenică / contracepție - Sarcină sau lehzuzie - Repaus la pat în afara spitalului pentru ≥3 zile pentru o afecțiune acută - Leziune a membrului inferior (fără fractură) asociată cu mobilizare redusă pentru ≥3 zile - Călătorie cu zbor de durată
	Factor de risc persistent non-neoplazic	- Boală inflamatorie intestinală - Boală autoimună activă
	Factor de risc neidentificabil	
Înalt (peste 8% pe an)		- Neoplazie activă - Unul sau mai multe episoade de TEV în antecedente în absența unui factor de risc major tranzitor sau reversibil - Sindromul anticorpilor antifosfolipidici

EP= embolie pulmonară; TEV= tromboembolism venos.

^a Dacă anticoagularea este întreruptă după primele 3 luni (pe baza datelor din Baglin et al.³⁴⁰ și Iorio et al.³⁴¹).

^b Clasificarea factorilor de risc pentru episodul index al TEV este în conformitate cu cea propusă de Societatea internațională de Tromboză și Hemostază³³⁸. Ghidul prezintă evită utilizarea termenilor precum TEV “provocat”, “neprovocat” sau “idiopatic”.

Majoritatea studiilor centrate pe anticoagularea de durată pentru TEV au inclus pacienți cu TEV cu sau fără EP asociat; doar două studii randomizate au fost centrate în mod specific pe pacienți cu EP.^{330,331} Incidența TEV recurent nu pare a fi în legătură cu manifestarea clinică a primului episod (este similară după EP sau după TVP proximală). Cu toate acestea, la pacienții cu un prim episod de EP, TEV recurent se prezintă mai frecvent sub forma EP în timp ce, la pacienții cu TVP inițială, TEV tinde să reapară mai frecvent ca TVP.³³² În consecință, rata de fatalitate a cazurilor TEV recurent la pacienții care au prezentat un episod de EP în antecedente este dublă față de cea a TEV recurent după TVP.^{333,334}

Studii clinice de referință au evaluat diverse durate de anticoagulare cu AVK pentru TEV. Rezultatele acestora au dus la următoarele concluzii. În primul rând, toți pacienții cu EP necesită peste 3 luni de anticoagulare. În al doilea rând, după întreruperea tratamentului anticoagulant, se așteaptă ca riscul recurenței după 3-6 luni de anticoagulare să fie similar comparativ cu oprirea administrării după durate mai lungi de tratament (e.g. 12-14 luni). În al treilea rând, anticoagularea orală pe perioadă extinsă reduce riscul TEV recurent cu aproximativ 90%, dar acest beneficiu este parțial diminuat de riscul hemoragiilor.

Anticoagulantele orale sunt foarte eficiente în prevenția TEV recurent la pacienții aflați sub tratament, dar nu elimină riscul de recurență ulterioară după întreruperea tratamentului. Luând în considerare acest fapt pe de o parte și riscul de hemoragie pe durata anticoagularii pe de altă parte, se ridică problema selectării adecvate a candidatului ideal pentru anticoagularea extinsă sau pe perioadă nedeterminată. Implicarea pacientului în acest proces de decizie este crucială pentru optimizarea și menținerea aderenței la tratament.

8.1 Estimarea riscului de recurență al TEV

Riscul de recurență al TEV după întreruperea tratamentului depinde de indexul episodului de EP (sau, într-un sens mai larg, TEV). Un studiu, care a urmărit pacienți după un prim episod de EP acută, a concluzionat că rata de recurență după întreruperea tratamentului pentru EP asociat unui factor de risc tranzitor a fost de aproximativ 2,5% pe an, comparativ cu 4,5% pentru EP apărută în absența unei neoplazii cunoscute, trombofilii sau al oricărui factor de risc tranzitor.³³¹ Aceleași observații au fost făcute și în alte studii prospective care au inclus pacienți cu TVP.³³⁷ Mai departe, studiile randomizate din ultimii 15 ani despre anticoagulare centrate pe prevenția secundară a TEV au încadrat pacienții în grupuri distincte pe baza riscului acestora de a prezenta recurență TEV după oprirea anticoagulantului. Aceste grupuri cuprind: (i) pacienți cu un factor de risc tranzitor puternic (major), de obicei chirurgie majoră sau traumatism, care poate fi considerat responsabil pentru episodul acut; (ii) pacienți la care episodul index de EP poate fi parțial explicat de prezența unui factor de risc slab (minor) tranzitor sau reversibil, sau dacă factorul de risc non-neoplazic pentru tromboză persistă; (iii) pacienți la care episodul index a apărut în absența unui factor de risc identificabil (Ghidul prezent evită utilizarea termenilor TEV “neprovocat” sau “idio-

patic”); (iv) pacienți cu unul sau mai multe episoade de TEV, și pacienți cu un factor de risc persistent pro-trombotic precum sindromul anticorpilor antifosfolipidici; (v) pacienți cu neoplazie activă.³³⁸

Tabelul 11 prezintă câteva exemple de factori de risc persistenți și tranzitori/reversibili pentru TEV, clasificați după riscul de recurență pe termen lung. Având în vedere faptul că neoplazia activă este un factor de risc major pentru recurența TEV dar și pentru hemoragie în același timp,³³⁹ subcapitolul 8.4 este dedicat în mod particular managementului pacienților cu cancer.

În concluzie, estimarea riscului de recurență după un episod acut de EP, în absența unui factor de risc tranzitor sau reversibil, este o problemă complexă. Pe lângă exemplele expuse în Tabelul 11, pacienții purtători de forme ereditare de trombofilie, în special cei cu deficit de antitrombină, proteină C, proteină S și cei mutație homozigotă de factor V Leiden sau protrombină G20210A, sunt adesea candidați pentru anticoagulare pe termen indefinit după un prim episod de EP apărut în absența unui factor de risc tranzitor major. În lumina acestor implicații, testele pentru trombofilie (inclusiv determinarea anticorpilor antifosfolipidici și a anticoagulantului lupic)³⁴² pot fi luate în considerare la pacienții la care TEV apare la vârste tinere (e.g. sub 50 de ani) sau în absența unui factor de risc identificabil, mai ales atunci când TEV apare în lipsa unor antecedente familiale puternic sugestive pentru TEV. În aceste cazuri, aceste teste pot ajuta la ajustarea regimului și a dozei de anticoagulant pe termen lung. Pe de altă parte, nu s-a dovedit până în prezent beneficiul clinic pentru anticoagularea extinsă la purtătorii heterozigoți de factor V Leiden sau protrombină G20210A.

A fost elaborat un număr de modele de predicție a riscului de recurență a TEV la un pacient dat (*Tabelul Suplimentar de Date 13*).^{343,344} Valoarea clinică și, în mod particular, implicațiile terapeutice ale acestor modele în era NOAC-urilor sunt incerte.

8.2 Riscul hemoragic al tratamentului anticoagulant

Estimările efectuate în cadrul studiilor de cohortă inițiate cu peste 15 ani în urmă au raportat o incidență anuală a hemoragiilor majore la pacienții tratați cu AVK de aproximativ 3%.³⁴⁵ Meta-analize de fază III centrate pe primele 3-12 luni de anticoagulare au demonstrat o reducere cu aproximativ 40% a riscului de hemoragii majore sub NOAC comparativ cu AVK. Riscul de hemoragie majoră este mai ridicat în prima lună de tratament, apoi descrește și rămâne constant în timp. Pe baza dovezilor actuale, factorii de risc includ: (i) vârsta avansată (în special peste 75 ani); hemoragii anterioare (independente de un factor de risc sau o cauză tratabilă) sau anemie; (iii) cancer activ; (iv) AVC ischemic sau hemoragic în antecedente; (v) boală hepatică sau renală cronică; (vi) terapie concomitentă antiagregantă sau cu antiinflamatoare nesteroidiene (a fi evitată dacă este posibil); (vii) alte afecțiuni severe acute sau cronice; (viii) control deficitar al anticoagularii.

Scorurile de risc disponibile și statusul lor curent de validare sunt revizuite în Tabelul 14 din Date Suplimentare. La momentul inițierii tratamentului anticoagulant, riscul de sângerare al unui pacient ar trebui estimat fie prin raționament clinic evaluând factorii de risc individuali fie

prin folosirea scorurilor de risc de hemoragie. Acesta ar trebui reevaluat periodic (e.g. o dată pe an la pacienții cu risc scăzut, și la fiecare 3 sau 6 luni la cei cu risc crescut de sângerare). Estimarea riscului de hemoragie ar trebui utilizată pentru identificarea și tratarea factorilor de risc modificabili, și poate influența decizia privind regimul/doza de anticoagulant după episodul acut de EP.

8.3 Durata și regimuri de tratament cu NOAC, și alte medicamente antitrombotice non-vitamină K

Toți pacienții cu EP necesită tratament anticoagulant minim 3 luni.³⁴⁷ După această perioadă, echilibrul dintre riscul de recurență al TEV și cel al hemoragiei, pe baza căruia s-au selectat pacienții candidați la anticoagularea extinsă în era AVK după un prim episod de EP, este la momentul actual revizuit cunoscând riscul mai scăzut de sângerare în cazul tratamentului cu NOAC. Totuși, în pofida siguranței sporite prin comparație cu AVK, tratamentul cu NOAC nu este lipsit de risc. Trialurile de fază III despre tratamentul extins al TEV au observat că rata hemoragiilor majore este aproximativ 1%, iar aceea a hemoragiilor clinic nesemnificative este de 6%. Rata de sângerare poate fi de fapt mai crescută în practica clinică.^{348,349}

Trialurile pentru NOAC centrate pe anticoagularea extinsă sunt rezumate în Tabelul 15 din Datele Suplimentare. În toate aceste studii, pacienții cu EP au reprezentat reprezentat o treime din întreaga populație inclusă în studiu, iar două treimi au fost reprezentate de pacienții cu TVP proximală, dar fără semne clinic evidente de EP. Pentru a fi incluși în studiile extinse, pacienții trebuiau să fi parcurs faza inițială a tratamentului anticoagulant și cea pe termen lung.

Dabigatranul a fost comparat cu placebo sau warfarina în două studii diferite (Tabelul 15 din Datele Suplimentare).³⁵⁰ În aceste studii, dabigatran nu s-a dovedit a fi inferior warfarinei pentru prevenția recurenței TEV sau morții legate de TEV, și mai eficient decât placebo pentru prevenția TEV simptomatic recurent și a morții fără etiologie identificată.³⁵⁰ Rata de sângerare majoră cu dabigatran a fost de 0,9% în raport cu 8% în grupul pacienților care au primit warfarină (HR 0,52, 95% CI 0,27-1,02).³⁵⁰

Rivaroxabanul a fost comparat cu placebo sau cu aspirina în două studii diferite cu pacienți care au urmat 6-12 luni de anticoagulare pentru un prim episod de EP (Tabelul 15 din Datele Suplimentare). Tratamentul cu rivaroxaban [20 mg o dată pe zi (o.d.)] a redus recurența TEV cu aproximativ 80%, cu o incidență a hemoragiilor nesemnificative clinic de 6% comparativ cu 1,2% în gru-

pul placebo.³⁵¹ Rivaroxabanul la o doză de 20 mg sau 10 mg în două doze pe zi a fost comparat cu aspirina (100 mg, o dată pe zi) la 3365 de pacienți.³⁵² Ambele doze de rivaroxaban au redus rata de recurență a TEV fatal sau non-fatal cu aproximativ 70% comparativ cu aspirina. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește apariția hemoragiilor nesemnificative clinic sau majore între oricare din dozele de rivaroxaban administrate și aspirină.³⁵²

Pacienții cu TEV au fost randomizați să primească două doze diferite de apixaban [2,5 sau 5 mg de două ori pe zi (bis in die: b.i.d)] sau placebo după 6-12 luni de anticoagulare inițială (Tabelul 15 din Datele Suplimentare).³⁵³ Ambele doze de apixaban au redus incidența TEV recurent simptomatic sau a morții de orice cauză comparativ cu placebo, fără probleme de siguranță.³⁵³

Pacienții cu risc crescut de hemoragie - pe baza deciziilor cercetătorilor, antecedentelor pacientului, și a rezultatelor analizelor de laborator - au fost excluși din studiile menționate anterior; acest lucru a fost valabil și pentru studiile despre anticoagularea extinsă cu AVK.^{330,331} Acest aspect ar trebui luat în considerare pentru selectarea unui pacient eligibil pentru unul dintre astfel de regimuri de anticoagulare.

Într-un studiu randomizat, open-label, incluzând pacienți la risc crescut pentru sindromul anticorpilor antifosfolipidici (cu rezultate pozitive pentru anticoagulantul lupic, anticardioplină și anti-β2-glicoproteina I), rivaroxabanul a fost asociat cu o rata crescută de evenimente majore hemoragice și tromboembolice față de warfarina (HR pentru obiectivul primar 6,7; 95% CI 1,5-30,5).³⁵⁴ În prezent, NOAC-urile nu constituie o alternativă pentru AVK la pacienții cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici.

În două studii incluzând 1224 de pacienți, terapia extinsă cu aspirină (după finalizarea terapiei anticoagulante orale standard) a fost asociată cu reducerea cu 30-35% a riscului de recurență comparativ cu placebo (Tabelul 15 din Datele Suplimentare).^{355,356} Totuși, mai recent, un alt studiu a demonstrat superioritatea anticoagularii cu rivaroxaban, fie 20 mg fie 10 mg o.d., față de aspirină pentru profilaxia secundară a recurenței TEV.³⁵²

Un studiu controlat placebo, randomizat, a evaluat sulodexid (2 x 250 ULS b.i.d.) pentru prevenția recurenței la 615 pacienți la primul episod de TEV fără un factor de risc identificabil, pacienți care au parcurs 3-12 luni de tratament anticoagulant oral (Tabelul 15 din Datele Suplimentare).³⁵⁷ Sulodexid a redus riscul de recurență cu aproximativ 50% fără o creștere evidentă a evenimentelor hemoragice. Cu toate acestea, doar 8% dintre pacienții din acest studiu au avut EP ca episod index al TEV.³⁵⁷

8.4 Recomandări privind regimul și durata anticoagulării post EP la pacienții fără cancer

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Anticoagularea terapeutică timp de ³ 3 luni este recomandată pentru toți pacienții cu EP. ³⁴⁷	I	A
Pacienții la care este recomandată întreruperea anticoagulării după 3 luni		
Pentru pacienții cu un prim episod de EP/TEV secundar unui factor de risc major tranzitor sau reversibil, este recomandată întreruperea tratamentului anticoagulant după primele 3 luni de tratament. ^{331,340,341}	I	B
Pacienți la care este recomandată extinderea anticoagulării după 3 luni		
Anticoagularea orală pe termen nedefinit este recomandată pacienților cu TEV recurent (cu cel puțin un episod în antecedente de EP sau TVP) fără relație cu un factor de risc major reversibil sau tranzitor. ³⁵⁸	I	B
Anticoagularea orală cu AVK pentru o perioadă indefinită este recomandată pacienților cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici. ³⁵⁹	I	B
Pacienți pentru care ar trebui luată în considerare extinderea anticoagulării orale dincolo de 3 luni^{c,d}		
Extinderea anticoagulării orale pe durată indefinită ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu un prim episod de EP și fără factori de risc identificabili. ^{330,331,347,351-353}	IIa	A
Extinderea anticoagulării orale pe durată indefinită ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu un prim episod de EP asociat unui factor de risc persistent, altul în afară de sindromul anticorpilor antifosfolipidici. ^{330,352,353}	IIa	C
Extinderea anticoagulării orale pe durată indefinită ar trebui luată în considerare pentru pacienții cu un prim episod de EP asociat unui factor de risc minor tranzitor sau reversibil. ^{330,331,352}	IIa	C
Doza de NOAC în anticoagularea extinsă^e		
Dacă se decide extinderea anticoagulării după EP în cazul unui pacient fără cancer, o doză redusă de apixaban (2.5 mg b.i.d.) sau rivaroxaban (10 mg o.d.) ar trebui luată în considerare după 6 luni de anticoagulare terapeutică. ^{352,353}	IIa	A
Tratamentul extins cu agenți antitrombotici alternativi		
La pacienții care refuză sau nu pot tolera orice formă de medicație anticoagulantă, aspirina sau sulodexidul pot fi luați în considerare pentru profilaxia TEV de lungă durată. ³⁵⁵⁻³⁵⁷	IIb	B
Urmărirea pacientului aflat sub tratament anticoagulant		
La pacienții care primesc tratament anticoagulant extins este recomandată reevaluarea toleranței și aderenței la medicație, funcția renală ^f și hepatică, precum și riscul de sângerare la intervale regulate de timp.	I	C

b.i.d.=bis in die (de două ori pe zi); TVP=tromboză venoasă profundă; NOAC=anticoagulante orale non-vitamină K; o.d.=omni die (o dată pe zi); EP=embolie pulmonară; AVK=antagonist de vitamină K; TEV=trombembolism venos.

^a Clasa de recomandare.

^b Nivelul de evidență.

^c Riscul de sângerare al pacientului ar trebui evaluat (vezi Tabelul 14 din Datele Suplimentare pentru modelele de predicție) pentru indentificarea și tratarea factorilor de risc modificabili, și poate influența decizia în privința duratei sau regimului de administrare al tratamentului anticoagulant.

^d Trimitere la Tabelul 9 din Datele Suplimentare, pentru decizii terapeutice în situații clinice specifice.

^e Dacă se alege dabigatran sau edoxaban pentru anticoagularea de lungă durată a EP, se recomandă păstrarea nemodificată a dozei inițiale, întrucât regimurile de anticoagulare cu doză redusă pentru aceste anticoagulante nu au fost investigate în studii dedicate acestui subiect.^{313,350}

^f În special pentru pacienții care primesc NOAC.

8.5 Managementul emboliei pulmonare la pacienții cu cancer

Cinci RCT-uri au comparat HGMM vs. tratamentul convențional al TEV (heparină urmată de AVK) în tratamentul TEV pentru tromboza asociată cancerului.³⁶⁰⁻³⁶⁴ În 2003, a fost raportată o reducere semnificativă a recurenței TEV tratat cu HGMM comparativ cu tratamentul convențional (AVK) fără a se evidenția o creștere a complicațiilor hemoragice.³⁶² Într-un studiu mai recent, administrarea pe termen lung a tinzaparinei a eşuat în a obține o reducere semnificativă a recurenței TEV în raport cu tratamentul convențional (HR 0,65, 95% CI 0,41-1,03); cu toate acestea, rata totală de recurență a TEV în grupul control a fost mai mică decât s-a observat anterior, probabil consecință a recrutării de pacienți cu un risc trombotic asociat cancerului mai scăzut.³⁶⁰ Per total, HGMM au scăzut riscul de TEV recurent cu 40%, asociind un risc de hemoragii majore similar cu cel determinat de tratamentul cu AVK.³⁶⁵ În consecință, HGMM au devenit standardul de tratament. Cu toate acestea, această medicație a presupus un cost semnificativ și a devenit povară pentru pacienți. În plus, rata absolută de recurență a TEV sub tratament cu HGMM rămâne crescută (7-9%) comparativ cu cea observată la pacienții non-neoplazici cu TEV sub tratament anticoagulant convențional (1,5-3%).³⁶⁵

NOAC-urile ar putea face tratamentul TEV mai ușor și mai convenabil pentru pacienții cu cancer, lucru datorat administrării orale în doze fixe și a costului mai mic comparat cu cel al HGMM. Totuși, doar între 3 și 9% din pacienți din pacienții incluși în studiile de fază III cu NOAC pentru tratamentul TEV au avut concomitent și cancer.^{260,261,312,314,351} Un studiu randomizat, open-label a comparat edoxabanul cu HGMM pentru prevenția secundară a TEV la 1050 de pacienți cu tromboză asociată cancerului (majoritatea cu EP simptomatică sau asimptomatică).³⁶⁶ Edoxabanul (60 mg o.d., redus la 30 mg o dată pe zi la subiecții cu disfuncție renală moderată, greutate redusă, sau cu necesar concomitent de inhibitori de glicoproteina-P) a fost inițiat după 5 zile de tratament cu HGMM și a fost administrat timp de minim 6 luni. Edoxabanul nu a fost inferior dalteparinei în prevenția TEV recurent sau în privința hemoragiilor majore în cele 12 luni de la randomizare (HR 0,97, 95% CI 0,70-1,36). Hemoragiile majore au apărut la 6,9% din pacienții din grupul cu edoxaban și la 4% din grupul cu dalteparină (diferența de risc de 2,9%, 95% CI 0,1-5,6). Această diferență pare să fie pusă în mare parte pe seama ratei mare de sângerare la pacienții cu cancer gastrointestinal din grupul celor tratați cu edoxaban.³⁶⁶ Rezultate similare au fost raportate într-un studiu pilot randomizat, open-label, care a comparat rivaroxabanul cu dalteparina la 406 de pacienți cu TEV și cancer, dintre care 58% aveau și metastaze.³⁶⁷ A fost observată o reducere importantă a recurenței TEV sub tratament cu rivaroxaban (HR 0,43, 95% CI 0,19-0,99). Rata cumulată de hemoragii majore pe durata a 6 luni, dintre care majoritatea gastrointestinale, a fost de 6% (95% CI 3-11%) pentru rivaroxaban și 4% (95% CI 2-9%) pentru dalteparină (HR 1,83, 95% CI 0,68-4,96). Ratele corespunzătoare pentru hemoragia clinic nesemnificativă au fost de 13% (95% CI 9-19%) și 4% (95% CI 2-9%), respectiv (HR 3,76, 95% CI 1,63-8,69).³⁶⁷

Pe baza dovezilor curente prezentate mai sus, pacienții cu EP acută și cancer, în mod particular cei cu cancer gastrointestinal, ar trebui încurajați să continue HGMM pentru minim 3-6 luni. Acest lucru este valabil și pentru pacienții neeligibili din cauza problemelor de deglutiție sau de absorbție, și a celor cu disfuncție renală severă. În toate celelalte cazuri, în special la pacienții cu risc scăzut de sângerare și fără tumori gastrointestinale, alegerea între HGMM și edoxaban sau rivaroxaban rămâne la discreția medicului și la preferința pacientului.

Dat fiind riscul crescut de recurență, pacienții cu neoplazii ar trebui să primească anticoagulare indefinită după un prim episod de EP. Cu toate că dovezile sunt limitate, este admisibil faptul că odată ce cancerul este vindecat riscul de recurență scade și anticoagularea poate fi întreruptă. Totuși, definiția de cancer vindecat nu este mereu clară. Riscul de recurență al EP a fost evaluat într-un studiu de cohortă ce a inclus 543 pacienți și a fost validat într-un grup separat de 819 pacienți.³⁶⁸ Scorul de predicție al riscului de recurență propus a inclus cancerul de sân (minus 1 punct), TNM stadiul I sau II (minus 1 punct), genul feminin, cancerul pulmonar, TEV în antecedente (plus 1 punct). Pacienții cu un scor ≤ 0 au fost la risc scăzut ($\leq 4,5\%$) iar cei cu un scor ≥ 1 au fost la risc crescut ($\geq 19\%$) de recurență a TEV după primele 6 luni.³⁶⁸

După primele 3-6 luni, anticoagularea extinsă constă din continuarea administrației HGMM sau tranziția către tratamentul oral. Două studii de cohortă au evaluat siguranța tratamentului extins cu HGMM (≤ 12 luni) în tromboza asociată cancerului.^{369,370} În ambele studii, incidența complicațiilor hemoragice a fost mai ridicată în primele luni urmată de un platou rămas constant după primele 6 luni. În absența dovezilor concludente, decizia de a continua cu HGMM sau de a schimba cu AVK sau NOAC ar trebui luată de la caz la caz după evaluarea succesului terapiei antineoplazice, riscului estimat de recurență al TEV, riscului de sângerare sau după preferința pacientului. Este obligatorie reevaluarea periodică a raportului risc-beneficiu.

După cum s-a menționat în capitolul 5, filtrele venoase sunt în principal indicate atunci când anticoagularea este contraindicată în contextul hemoragiei active sau al riscului excesiv de sângerare. Totuși, riscul de recurență al TEV în lipsa anticoagulării este în mod particular crescut la pacienții cu cancer iar inserția filtrelor venoase nu ar trebui să întârzie inițierea anticoagulării în cel mai scurt timp atât timp cât se poate face în siguranță. Nu sunt încă dovezi care să sprijine utilizarea filtrelor venoase ca adjuvant la tratamentul anticoagulant la pacienții cu cancer.

Un număr de studii a raportat faptul că pacienții care se prezintă cu EP în absența unui factor de risc identificabil dezvoltă cancer în primul an de la diagnostic.³⁷¹ În consecință, a fost investigată o strategie optimă de a obține un diagnostic precoce al acestor neoplazii oculte. Două studii mari randomizate au eşuat în a demonstra că CT-ul abdominal sau PET cu 18F-FDG sunt capabile să deceleze neoplazii într-un număr mai mare comparativ cu un screening limitat la pacienții cu TEV neprovocat.^{372,373} Așadar, pe baza rezultatelor actuale, diagnosticarea unui cancer ocult după un episod de TEV se limitează la o anamneză adecvată, examen clinic, teste de laborator de bază și o radiografie toracică (dacă nu a fost utilizat APTC în diagnosticul EP).^{371,374,375}

La pacienții cu cancer, EP incidentală necesită o conduită terapeutică similară EP simptomatice, fie că implică ramuri segmentare sau mai proximale, artere subsegmentare multiple, sau o singură arteră subsegmentară în asociere cu TVP.^{376,377}

8.6 Recomandări privind alegerea și durata anticoagulării după embolia pulmonară la pacienții cu neoplazii active

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
La pacienții cu TEP și cancer, ar trebui luată în considerare administrarea HGMM în doze ajustate în funcție de greutatea corporală în primele 6 luni în detrimentul AVK. ³⁶⁰⁻³⁶³	Ila	A
Edoxaban ar trebui luat în considerare ca alternativă la administrarea HGMM în doze ajustate în funcție de greutatea corporală la pacienții fără neoplazii gastrointestinale. ³⁶⁶	Ila	B
Rivaroxaban ar trebui luat în considerare ca alternativă la HGMM în doze ajustate în funcție de greutatea corporală la pacienții fără neoplazii gastrointestinale. ³⁶⁷	Ila	C
La pacienții cu TEP și cancer, extinderea anticoagulării (dincolo de primele 6 luni) ^c ar trebui luată în considerare pe o perioadă indefinită sau până la vindecarea cancerului. ³⁷⁸	Ila	B
La pacienții cu neoplazii, ar trebui luată în considerare abordarea EP incidentale în același mod precum EP simptomatică, dacă embolia este extinsă la nivel segmentar sau la ramuri mai proximale, la multiple ramuri subsegmentare sau la un singur ram subsegmentar în asociere cu TVP confirmată.	Ila	B

TVP = tromboză venoasă profundă; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică; EP = embolie pulmonară; AVK = antagoniști ai vitaminei K.
^a Clasa de recomandare.
^b Nivel de evidență.
^c Trimitere la Tabelul 9 de Date Suplimentare pentru detalii în privința deciziilor terapeutice după primele 6 luni.

9. Embolia pulmonară și sarcina

Recomandările din acest ghid sunt conforme cu cele incluse în Ghidul ESC de management al bolilor cardiovasculare în cursul sarcinii (anul 2018).³⁸⁴

9.1. Epidemiologie și factori de risc pentru embolia pulmonară din sarcină

Embolia pulmonară acută reprezintă în continuare una din principalele cauze de mortalitate la femeile gravide în țările dezvoltate.^{379,380} Între anii 2013-15, în Marea Britanie și Irlanda, tromboza și tromboembolismul au fost responsabile de cele mai multe decese materne (datorate sarcinii și nu comorbidităților preexistente), cu o mortalitate de 1,13 / 100 000 sarcini (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk>). Riscul de TEV este mai ridicat la femeile gravide comparativ cu cele non-gravide de aceeași vârstă; riscul crește pe perioada sarcinii și atinge nivelul maxim în perioada post-partum.³⁸¹ Riscul este cu atât mai mare în prezența unor factori de risc adiționali pentru TEV, precum fertilizarea in vitro: într-un studiu transversal rezultat dintr-un registru suedez, RR pentru TEV după fertilizarea in vitro a fost de 1,77 (CI 95% 1,41-2,23) per total și de 4,22 (CI 95% 2,46-7,20) în primul trimestru.³⁸² Alți factori de risc importanți sunt reprezentați de TEV în antecedente, obezitate, comorbidități, pierderi de sarcină, preeclampsie, hemoragie post-partum și operație cezariană; așadar, este esențială evaluarea și documentarea factorilor de risc.³⁸³

9.2 Diagnosticul emboliei pulmonare în cursul sarcinii

9.2.1 Probabilitatea clinică și D-dimeri

Diagnosticul emboliei pulmonare în sarcină poate fi dificil întrucât simptomele se suprapun frecvent peste cele care survin fiziologic în sarcină. Prevalența generală a EP confirmate la femeile gravide investigate pentru această afecțiune este scăzută, fiind situată între 2% și 7%.³⁸⁵⁻³⁸⁸ Nivelul D-dimerilor crește progresiv pe parcursul sarcinii,³⁸⁵⁻³⁸⁸ astfel că în ultimul trimestru aproximativ un sfert dintre gravide prezintă valori ale D-dimerilor peste limita de excludere a TEV.³⁹⁰ Rezultatele unui studiu multinațional prospectiv pe 441 paciente gravide ce s-au prezentat în urgență cu suspiciune de EP sugerează că o strategie diagnostică bazată pe probabilitatea clinică, măsurarea D-dimerilor, USC și APTC, poate exclude cu certitudine EP în sarcină.³⁸⁸ În acest studiu, excluderea EP pe baza unui rezultat negativ al D-dimerilor (fără imagistică) a fost posibilă la 11,7% dintre cele 392 paciente ce nu prezentau o probabilitate clinică înaltă (utilizând scorul Geneva), scăzând la 4,2% în treilea trimestru.³⁸⁸ Într-un studiu prospectiv ulterior ce a inclus 498 femei gravide cu suspiciune de EP, a fost evaluat algoritmul YEARS adaptat sarcinii în combinație cu valorile D-dimerilor. EP a fost exclusă fără APTC la pacientele cu risc scăzut de EP

conform algoritmului în asociere cu valorile D-dimerilor. La 3 luni, o singură pacientă la care s-a exclus EP pe baza algoritmului a dezvoltat TVP de venă poplitee (0,21%, CI 95% 0,04-1,2), însă nicio pacientă nu a dezvoltat EP.³⁹¹

9.2.2 Evaluarea imagistică

În figura 7 este reprezentat un algoritm propus pentru investigarea suspiciunii de EP la gravide, sau la ≤6 săptămâni post-partum. Atât iradierea maternă cât și fetală sunt scăzute odată cu utilizarea tehnicilor imagistice moderne (tabelul 12).^{385,392-398} În cazul scintigrafiilor de ventilație/perfuzie (V/Q) sau APTC, dozele de iradiere fetale sunt mult sub valorile asociate cu complicații asupra fătului (50-100 mSv).^{399,400} În trecut, APTC aducea doze înalte de radiații asupra glandelor mamare,^{395,401} cu timpul, tehnologia CT a evoluat, astfel că în prezent există multiple tehnici pentru minimalizarea expunerii la radiații fără a compromite calitatea imaginilor. Acestea includ limitarea expunerii strict pe zona anatomică interesată,³⁹³ reducerea kilovoltajului, utilizarea de tehnici de reconstrucție și reducerea componentei de monitorizare a contrastului în cadrul APTC.^{392,393} Tehnicile imagistice moderne de APTC permit astfel expunerea glandelor mamare mater-

ne la doze mici de radiații de 3-4 mGy (Tabelul 12).³⁹² Riscului de cancer este neglijabil în contextul tehnicilor moderne de APTC (o creștere a riscului de cancer de 1.0003-1.0007 ori); așadar, nu mai este justificată evitarea efectuării APTC motivată prin riscul de apariție a cancerului matern.³⁹⁴

Scintigrafia pulmonară de perfuzie normală și rezultatul negativ la APTC sunt egale din punct de vedere al siguranței în ceea ce privește excluderea EP în sarcină, aspect sugerat de către studiile retrospective.^{385,386,402-404} Rezultatele neconcludente (între 4-33% dintre investigații)^{385,386,405} pot reprezenta o problemă, în special în cursul sarcinii avansate.⁴⁰⁵

Un sondaj efectuat recent în Marea Britanie în cadrul a 24 de centre, cuprinzând o populație de 15,5 milioane, a obiectivat o rată similară de rezultate neconcludente în cazul utilizării APTC sau a scintigrafiei, sugerând că alegerea inițială a explorării imagistice ar trebui să se bazeze cel mai bine pe competențele și resursele locale.⁴⁰⁶

Investigația SPECT V/Q este asociată cu iradierea redusă a fătului și a mamei, cu perspective promițătoare în diagnosticul EP în sarcină.⁴⁰⁷ Cu toate acestea, sunt necesare evaluări suplimentare înainte de includerea acestei

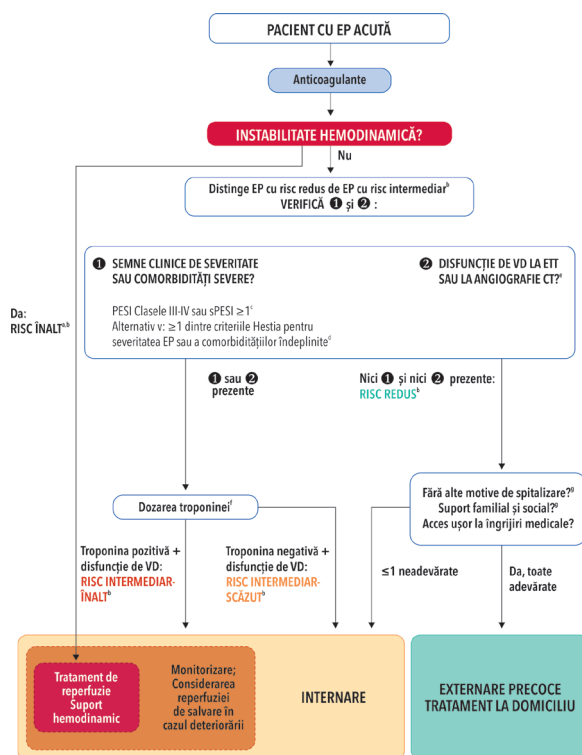


Figura 7 Protocolul diagnostic și abordarea terapeutică a suspiciunii de EP în timpul sarcinii și până la 6 săptămâni post-partum
APTC = angiografie pulmonară prin tomografie computerizată; USC = ultrasonografie prin compresie; TVP = tromboză venoasă profundă; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; EP = embolie pulmonară.

^a Dacă radiografia toracică este anormală, vor fi luate în considerare etiologii alternative ale simptomelor toracice.

^b TVP de la nivelul venelor pelvine nu poate fi exclusă de către USC. Dacă întregul membru inferior este tumefiat sau există dureri la nivel fesier sau alte simptome care sugerează tromboza pelvină, se va avea în vedere efectuarea unei venografii prin rezonanță magnetică pentru a exclude prezența unei TVP.

^c Tehnica ACTP trebuie să asigure o expunere foarte redusă la radiații a fătului (vezi Tabelul 15).

^d Înainte de administrare se va determina hemoleucograma (pentru a măsura hemoglobina și numărul de trombocite) și se va calcula ClCr. Se evaluează riscul de sângerare și se verifică absența contraindicațiilor.

^e Vedeți Tabelul 8.

metode în cadrul algoritmului de diagnostic. În ceea ce privește ARM pulmonar nu se cunosc efectele fetale pe termen lung ale gadoliniumului. În plus, la examinările efectuate în afara sarcinii, rata obținerii de imagini neadekvate tehnic și de rezultate neconcludente este ridicată.¹⁴⁰ Așadar, folosirea acestei tehnici pentru diagnosticul sau excluderea EP în sarcină nu poate fi recomandată în prezent. Angiografia pulmonară convențională implică expunere fetală la radiații semnificativ mai ridicată (2,2-3,7 mSv) și ar trebui evitată în sarcină.⁴⁰⁰

Excesul de diagnostic al EP poate fi o potențială capcană cu implicații semnificative pe toată durata vieții gravidei, incluzând riscul de sângerare în timpul nașterii, abținerea de la contracepția cu estrogeni, și necesitatea tromboprolaxiei în cazul sarcinilor viitoare. În consecință, evitarea supra-diagnosticării EP este la fel de importantă ca și sub-diagnosticarea EP.

9.3 Tratamentul emboliei pulmonare în sarcină

HGMM reprezintă tratamentul de elecție în embolia pulmonară din sarcină.³⁸⁴ Spre deosebire de AVK și NOAC, HGMM nu depășesc bariera placentară și nu prezintă risc de teratogenitate sau hemoragie fetală. Heparina nefracționată poate fi de asemenea utilizată în sarcină, însă HGMM au o farmacocinetică mai predictibilă și un profil de siguranță superior.⁴⁰⁸⁻⁴¹¹ Cu toate că niciun studiu randomizat nu a evaluat doza optimă de HGMM pentru tratamentul EP în sarcină, datele actuale publicate susțin administrarea dozelor similare cu cele din afara sarcinii, în regim de o.d. (o dată pe zi) sau b.i.d (de două ori pe zi) în funcție de greutatea inițială de la începutul sarcinii.^{408,410} Pentru majoritatea pacienților ce primesc HGMM pentru EP în timpul sarcinii,^{412,413} este neclar dacă aduce vreun beneficiu clinic determinarea seriată a activității plasmatice anti factor de coagulare X activat în vederea stabilirii dozelor. Este important de reținut că: (i) HGMM au un profil farmacocinetic predictiv, (ii) datele privind valorile optime ale anti-FXa sunt insuficiente, și (iii) testul în sine are limitări.⁴¹⁴ În plus, nu există date solide referitoare la beneficiul clinic comparativ cu efectele potențiale negative ale ajustărilor frecvente, pe baza

greutății, a HGMM în sarcină. Prin urmare, monitorizarea anti-FXa ar putea fi folosită doar pentru situații particulare precum TEV recurent, disfuncție renală, sau valori extreme ale greutății corporale.

Utilizarea heparinei nefracționate a fost asociată cu trombocitopenia heparin-indusă și cu pierderea de masă osoasă. Totuși, rămâne neclar în ce măsură crește riscul demineralizării osoase în contextul tratamentului cu HGMM. Într-un studiu recent de cohortă ce a inclus 152 de pacienți (dintre care 92 au urmat tratament prelungit cu HGMM în timpul sarcinii), în care a fost măsurată densitatea minerală osoasă prin DXA la 4-7 ani după naștere, nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește densitatea minerală osoasă lombară între pacientele tratate cu HGMM și grupul de control. Nu au fost raportate cazuri de osteoporoză sau fracturi osteoporotice.⁴¹⁵

În caz de alergie sau reacții adverse la HGMM ar putea fi luată în considerare fondaparina, cu toate că nu există dovezi concludente și s-a demonstrat traversarea minoră a barierei placentare de către aceasta.⁴¹⁶ AVK traversează bariera placentară și sunt asociate în primul trimestru cu o embriopatie bine definită. Administrarea AVK în al treilea trimestru poate determina hemoragie fetală precum și dezlipire de placentă. Warfarina ar putea fi asociată cu anomalii ale sistemului nervos central al fătului. NOAC sunt contraindicate în sarcină.⁴¹⁷

Gestionarea travaliului și a nașterii necesită o atenție deosebită. În cazul femeilor ce primesc doze terapeutice de HGMM, este importantă planificarea nașterii în colaborare cu o echipă multidisciplinară, pentru a evita riscul travaliului spontan sub terapie anticoagulantă. Incidența hematomului spinal după anestezie regională este necunoscută la gravidele care au primit tratament anticoagulant. Dacă se optează pentru anestezie regională, ar trebui să treacă cel puțin 24 ore de la ultima doză de HGMM înainte de inserția acului spinal sau epidural (în condițiile unei funcții renale normale și incluzând evaluarea riscului în caz de extreme ale greutății corporale).

În situațiile cu risc înalt, precum pacientele cu EP recentă, se recomandă conversia HGMM la HNF ≥36 ore înainte de naștere. HNF ar trebui oprită cu 4-6 ore anterior nașterii iar timpul de tromboplastină parțial activată ar trebui să fie normal înainte de efectuarea anesteziei regionale.⁴¹⁸

Tabelul 12 Estimarea cantității de radiații absorbite în cursul investigațiilor folosite pentru diagnosticul EP^{385,392-398}

Testul	Estimarea expunerii fetale la radiații (mGy) ^a	Estimarea expunerii materne la nivelul glandei mamare (mGy) ^a
Radiografie toracică	<0,01	<0,1
Scintigrafia pulmonară de perfuzie cu technetium-99m: Doză scăzută: ~40 MBq Doza crescută: ~200 MBq	0,02-0,20 0,20-0,60	0,16-0,5 1,2
Scintigrafia pulmonară de ventilație	0,10-0,30	<0,01
APTC	0,05-0,5	3-10

APTC = angio-CT pulmonar; mGy = milligray; MBq = megabecquerel; EP = embolie pulmonară.

^a În această secțiune, doza de radiație absorbită este exprimată în mGy pentru a evidenția expunerea la nivelul unui singur organ sau al fătului, în cursul diverselor tehnici de diagnostic imagistic. De comparat cu tabelul 6, în care doza de radiații este exprimată în millisieverts (mSv), pentru a reflecta dozele efective de la nivelul tuturor organelor expuse.

În ceea ce privește momentul optim de reintroducere post-partum a HGMM datele sunt limitate.^{419,420} Se va decide în funcție de tipul nașterii și de evaluarea de către o echipă multidisciplinară a riscului trombotic vs hemoragic. HGMM nu ar trebui să fie administrate înainte de cel mult de 4 ore de la înlăturarea cateterului epidural; momentul și dozele se vor decide în funcție de traumatismul local în urma puncției epidurale și de profilul de risc al pacientei. De exemplu, se poate lua în considerare administrarea unei doze profilactice de HGMM post-operator (după intervenție cezariană), după ce au trecut cel puțin 4 ore de la îndepărtarea cateterului epidural și permițând un interval de ≥8-12 h între următoarea doză profilactică și cea terapeutică. Se recomandă stabilirea unei colaborări strânse între obstetrician, anestezist și medicul curant.

Tratamentul anticoagulant ar trebui administrat pentru ≥6 săptămâni după naștere, cu o durată totală a tratamentului de cel puțin 3 luni. HGMM și warfarina pot fi administrate în timpul alăptării; utilizarea NOAC nu este recomandată.⁴¹⁷

EP cu risc înalt, amenințătoare vital, este rară în timpul sarcinii, însă cu potențialul de a deveni un eveniment devastator. Recent a fost efectuată o analiză sistematică

ce a inclus 127 de cazuri de EP severă în timpul sarcinii (și până la 6 săptămâni post-partum), tratate cu tromboliză, trombectomie, și/sau ECMO.⁴²¹ Au fost incluse cazuri de EP cu risc înalt și intermediar, dintre care 23% au prezentat stop cardiac. Ratele de supraviețuire au fost de 94% în urma trombolizei, respectiv de 86% în urma trombectomiei chirurgicale; aceste procente pot fi însă rezultatul unor biasuri de raportare. În urma trombolizei, sângerările majore au survenit cu o frecvență de 18% în timpul sarcinii, respectiv 58% în perioada post-partum.⁴²¹ Decesul fătului a survenit la 12% dintre cazuri în urma trombolizei, respectiv 20% în urma trombectomiei.⁴²¹ Tromboliza nu ar trebui să fie efectuată în perioada peri-partum, cu excepția EP amenințătoare de viață. În mod uzual, HNF este folosită în tratamentul EP acute cu risc înalt.

Deși indicațiile pentru filtrele de venă cavă sunt similare cu cele din afara sarcinii (discutate în secțiunea 6), experiența privind utilizarea acestora în sarcină este limitată, cu un risc asociat procedurii probabil mai ridicat.

Sugestii pentru anticoagularea în EP în situații clinice specifice (inclusiv) asociate sarcinii, pentru care dovezile concludente sunt insuficiente, sunt prezentate în secțiunea Date Suplimentare în Tabelul 9.

9.5 Recomandări privind embolia pulmonară în sarcină

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Diagnostic		
Se recomandă evaluarea diagnostică de rutină prin metodele validate dacă este suspicionată prezența EP în timpul sarcinii sau în perioada postpartum. ^{388,391}	I	B
Determinarea D-dimerilor și regulile de predicție clinică ar trebui utilizate pentru excluderea EP în timpul sarcinii sau în perioada postpartum. ^{388,391}	IIa	B
La gravidele cu suspiciune de EP (în special la cele cu simptome de TVP), ar trebui utilizată USC pentru a evita iradierea inutilă. ³⁸⁸	IIa	B
La gravide ar trebui luată în considerare efectuarea scintigrafiei de perfuzie sau a APTC (cu un protocol cu doze scăzute de radiații) pentru a exclude EP; APTC ar trebui luat în considerare ca primă opțiune dacă radiografia toracică este anormală. ^{385,386}	IIa	C
Tratament		
Dozele fixe, terapeutice de HGMM, administrate în funcție de greutatea inițială din sarcină, reprezintă terapia recomandată în embolia pulmonară la majoritatea gravidelor fără instabilitate hemodinamică. ^{408,410}	I	B
Tromboliza sau embolectomia chirurgicală ar trebui luate în considerare la gravidele cu EP cu risc înalt. ⁴²¹	IIa	C
Puncția spinală sau epidurală nu este recomandată decât după primele 24 de ore de la ultima doză terapeutică de HGMM.	III	C
Administrarea dozei de HGMM nu este recomandată în primele 4 ore de la extragerea unui cateter epidural.	III	C
Administrarea de NOAC nu sunt recomandată pe perioada sarcinii sau a lactației.	III	C
Embolia cu lichid amniotic		
Embolia cu lichid amniotic trebuie să fi luată în considerare la femeile gravide sau la cele aflate în perioada post-partum care prezintă stop cardiac de cauză neprecizată, hipotensiune arterială prelungită sau degradare respiratorie, în special însoțite de coagulare intravasculară diseminată. ^{422,425,426}	IIa	C

TVP = tromboză venoasă profundă; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică; NOAC = anticoagulante orale non-vitamină K; EP = embolie pulmonară.

^a clasa de recomandare

^b nivel de evidență.

9.3.1 Rolul unei echipe multidisciplinare destinate cordului în sarcină

Femeile gravide cu patologii cardio-vasculare, inclusiv cele cu EP, ar trebui urmărite și tratate de către o echipă multidisciplinară de colegi care ar trebui să colaboreze la planificarea direcțiilor de îngrijire ante-, peri- și post-partum. Cât mai mulți dintre membrii acestei echipe ar trebui să aibă experiență în gestionarea EP în timpul sarcinii și în perioada post-partum. Principiile de îngrijire convenite la comun și consemnate în scris ar trebui să fie disponibile (dacă termenele permit) pentru a se asigura o comunicare eficientă (exemplu în figura 7).

9.4 Embolia cu lichid amniotic

Embolia cu lichid amniotic (ELA) este o afecțiune rară ce apare în timpul sarcinii sau la scurt timp după naștere. În țările dezvoltate rămâne una din cauzele principale de mortalitate maternă (deces cauzat mai degrabă de sarcină și nu de patologii preexistente).⁴²² Diagnosticul ELA este dificil, fiind în principal un diagnostic de excludere. Conștientizarea posibilității apariției ELA, diagnosticul prompt și suportul vital agresiv sunt de o importanță crucială. ELA este caracterizată prin deteriorarea subită inexplicabilă cardio-vasculară sau respiratorie, frecvent însoțită de coagulare intravasculară diseminată⁴²², ce apare în timpul sarcinii sau după naștere.^{423,424} Incidența raportată este de aproximativ 2-7 cazuri / 100 000 sarcini, cu o mortalitate de 0,5-6 decese/100 000 nașteri.^{422,425,426} Ratele de fatalitate raportate variază, reflectând provocările de diagnostic precum și raritatea acestei condiții. Într-un studiu retrospectiv din California ce a inclus 3,5 milioane nașteri, rata de fatalitate raportată a fost de 13%, similară cu cea din alte studii din SUA sau Canada.⁴²⁵ În mod similar, într-un studiu recent prospectiv din Marea Britanie, a fost raportată o rată de fatalitate de 19%.⁴²² Date recente din literatură sugerează că factorii de risc pentru ELA pot include comorbiditățile preexistente cardiace, cerebro-vasculare sau renale, placenta praevia, polihidramnios, nașterea de făt mort, corioamniotita, hipertensiunea, nașterea asistată instrumental și operația cezariană.^{422,425} Gestionarea ELA constă dintr-un tratament suportiv, bazat pe îngrijiri de urgență de înaltă calitate secundar recunoașterii și diagnosticării afecțiunii, cu tratament prompt al hemoragiei și al coagulopatiei.⁴²³ Atenția asupra ELA ar trebui să facă parte din educația medicilor implicați și din algoritmi de urgență.

10. Sechelele pe termen lung ale emboliei pulmonare

Permeabilitatea patului arterial pulmonar este restabilă la majoritatea supraviețuitorilor unei EP în primele luni după episodul acut; așadar, nu este necesară o evaluare de rutină prin APTC la pacienții tratați pentru EP.⁴²⁷ Cu toate acestea, la unii pacienți, trombi devin persistenti și organizați, cu dezvoltarea hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (HPTEC), o vasculopatie obstructivă cu potențial risc vital. Prevalența rară a acestei afecțiuni este în contrast cu numărul relativ mare de pacienți care prezintă dispnee persistentă sau fatigabilitate pentru mai multe luni după episodul acut de EP. Prin

urmare, țintele unei strategii eficiente de urmărire după EP ar trebui să fie (i) oferirea unei îngrijiri adecvate (reabilitare fizică, tratamentul comorbidităților, educarea stilului de viață și modificarea factorilor de risc) la pacienții cu simptome persistente; și (ii) diagnosticarea precoce a HPTEC pentru a direcționa pacientul în vederea evaluărilor diagnostice ulterioare și a tratamentului specific.

10.1 Simptome persistente și limitare funcțională după EP

Studii de cohortă din ultimul deceniu (sintetizate de Klok et al.⁴²⁸) au arătat că persistența / agravarea dispneei și limitarea activității fizice sunt frecvente în primele 6 luni până la 3 ani după un episod acut de EP. Proporția de pacienți care raportează simptome mai severe la 6 luni decât la momentul diagnosticului EP variază semnificativ, între 20% și 75%.⁴²⁹⁻⁴³¹ Următorii parametri la internare ar putea fi predictori pentru prezența dispneei de efort la distanță după EP: vârsta înaintată, comorbidități cardiace sau pulmonare, indicii de masă corporală crescut și istoricul tabagism;⁴²⁹ presiunea arterială pulmonară (PAP) crescută și disfuncția de ventricul drept la diagnostic;^{430,432,433} și obstrucția vasculară pulmonară reziduală la externare.⁴³⁴

Un studiu recent prospectiv de cohortă a inclus 100 de pacienți din 5 spitale canadiene între 2010 și 2013, fiind urmăriti pe o perioadă de peste 1 an.⁴³⁵ Până la 47% dintre pacienți au prezentat reducerea capacității aerobe maxime, definită printr-un consum maxim de oxigen <80% din valoarea prezisă la testarea cardio-pulmonară de efort (TCPE). Acest rezultat funcțional a fost asociat cu o calitate redusă a vieții și cu scoruri crescute de dispnee, precum și cu reducerea semnificativă a distanței de mers la testul de 6 min.⁴³⁵ Predictori independenți pentru reducerea capacității de efort și a calității vieții au inclus sexul feminin, indicii de masă corporală crescut, istoricul de afecțiuni pulmonare, presiuni crescute în artera pulmonară la ecocardiografia din a 10-a zi și dimensiuni mai crescute ale arterelor pulmonare principale la APTC inițial.⁴³⁶ De remarcat că la evaluările ulterioare, testele funcționale pulmonare și rezultatele ecocardiografice au fost preponderent în limite normale, atât la pacienții cu capacitate aerobă maximă redusă cât și la cei cu capacitate aerobă maximă normală.⁴³⁵ De asemenea, într-un studiu ce a inclus 20 de supraviețuitori ai unei EP masive/submasive, a fost raportată lipsa asocierii dintre limitarea activității fizice și disfuncția / dilatarea persistentă de VD.⁴³⁷

Luată la un loc, studiile de cohortă au sugerat că decon condiționarea musculară, în special în prezența unei greutăți corporale excesive și a comorbidităților cardio-pulmonare, este responsabilă în mare parte pentru dispneea și limitarea activității fizice frecvent raportate după un episod acut de EP. De asemenea, în majoritatea cazurilor, limitarea activității fizice după EP nu pare să fie atribuită unor trombi reziduali de dimensiuni mari, disfuncției de VD sau hipertensiunii pulmonare persistente/progresive. Studii prospective în derulare pe un număr mare de pacienți, ar putea ajuta la identificarea mai bună a predictorilor pentru deteriorarea funcțională și/sau hemodinamică după EP acută, precum și posibilele implicații ale acestora în vederea conturării programelor de urmărire.⁴³⁸

Cum a fost menționat și în secțiunea 6, pe termen lung după EP rămâne neclar dacă reperfuzia precoce, în special prin tromboliză, are un impact în ceea ce privește simptomele, limitarea funcțională sau persistența (ori progresia către) HTP. Astfel, prevenirea sechelelor pe termen lung nu reprezintă în prezent o justificare pentru efectuarea tratamentului trombolitic în faza acută a EP.

10.2 Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică

10.2.1 Epidemiologie, fiziopatologie și istoria naturală

HPTEC este o afecțiune determinată de obstrucția cronică a ramurilor arteriale pulmonare de către trombi organizați, rezultând o redistribuție a fluxului și o remodelare secundară a patului microvascular pulmonar. HPTEC a fost raportată ca având o incidență cumulativă cuprinsă între 0,1% și 9,1% în primii 2 ani după un eveniment de EP simptomatică; marja de eroare se datorează biasurilor de raportare, absenței simptomelor precoce, precum și dificultăților de a diferenția episoadele de EP acută de simptomele unei HPTEC preexistente.^{439,440} Un studiu prospectiv, multicentric, observațional pentru depistarea HPTEC, a inclus pacienți cu EP acută din 11 centre din Elveția, din martie 2009 până în noiembrie 2016. Screeningul pentru HPTEC a fost efectuat după 6, 12 și 24 de luni utilizând un algoritm secvențial ce a inclus un sondaj telefonic pentru evaluarea dispneei, ETT, cateterizarea cordului drept și confirmarea radiologică a HPTEC. Dintre cei 508 pacienți înrolați pentru screeningul HPTEC timp de 2 ani, incidența HPTEC în urma EP a fost de 3,7 la 1000 pacienți-ani, cu o incidență cumulativă la 2 ani de 0,79%.⁴⁴¹ Incidența HPTEC în Germania în 2016 a fost estimată la 5,7/l milion de locuitori.⁴⁴²

Caracteristica principală a HPCTE este reprezentată de către transformarea fibrotică a unui tromb arterial pulmonar, determinând obstrucția mecanică a arterei respective și supraîncărcarea patului arterial pulmonar permeabil. Acest aspect împreună cu circulația colaterală în aval de ocluziile arteriale pulmonare contribuie la remodelarea microvasculară, determinând creșterea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare.⁴⁴³ Datorită fiziopatologiei complexe, nu există o corelație clară între gradul obstrucției mecanice obiectivate prin tehnici imagistice și statusul hemodinamic, care se poate deteriora chiar în absența EP recurente.⁴⁴⁴

Două trialuri mai vechi au apreciat supraviețuirea pacienților cu HPTEC înainte de apariția tratamentului chirurgical. În ambele studii, PAP medie >30 mmHg a fost asociată cu o rată redusă de supraviețuire, similară cu cea raportată pentru hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică.^{445,446}

Condițiile predispozante și factorii de risc pentru HPTEC sunt prezentați în Tabelul 13. Într-un registru internațional, 75% dintre pacienți au raportat antecedente personale de EP acută.⁴⁴⁷ Condițiile asociate și comorbiditățile includ afecțiuni trombofilice (în principal sindromul anticorpilor antifosfolipidici și niveluri înalte ale factorului VIII), cancer, splenectomie, boli inflamatorii intestinale, șunturi ventriculo-atriale și infecția liniilor venoase cronice sau a stimulatoarelor cardiace.

10.2.2 Prezentarea clinică și diagnosticul HPCTE
Diagnosticul HPTEC este dificil. Algoritmii pentru predicția⁴⁵⁰ sau excluderea HPTEC^{451,452} sunt limitați de lipsa specificității. Caracteristicile clinice ale pacienților înrolați într-un registru internațional de HPTEC au arătat o vârstă medie de diagnostic de 63 ani, cu afectare egală între sexe; cazurile pediatrice sunt rare.⁴⁴⁷ Simptomele și

Tabelul 13 Factori de risc și condiții predispozante pentru hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹

Elemente legate de evenimentul acut de EP (obținute la momentul diagnosticului EP)	Patologii cronice concomitente și condiții predispozante pentru HPTEC (documentate la momentul diagnosticului EP sau la 3-6 luni de supraveghere)
Episoade anterioare de EP sau TVP	Șunturi ventriculo-atriale
Trombi pulmonari de dimensiuni mari la APTC	Infecții cronice la nivelul liniilor venoase sau a sondelor de cardiostimulare
Semne ecocardiografice de HTP/disfuncție de VDa	Splenectomie în antecedente
Boală tromboembolică preexistentă evidențiată prin APTCb	Trombofilii, în special sindromul anticorpilor antifosfolipidici și nivele ridicate ale factorului VIII de coagulare
	Grupa de sânge non-0
	Hipotiroidism sub tratament cu hormoni tiroidieni
	Antecedente de cancer
	Tulburări mieloproliferative
	Boli inflamatorii intestinale
	Osteomieliță cronică

HPTEC = hipertensiune pulmonară cronică tromboembolică; APTC = angiografia pulmonară prin tomografie computerizată; TVP = tromboză venoasă profundă; i.v. = intravenos; VS = ventricul stâng; EP = embolie pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară; VD = ventricul drept;

^a Criteriile ecocardiografice pentru disfuncția de VD sunt prezentate în figura 3, iar valoarea prognostică a acestora este prezentată în tabelul 3 din Date Suplimentare. La APTC (secțiunea cardiacă 4 camere), disfuncția de VD este definită printr-un raport al diametrelor VD/VS >1,0;

^b Semnele directe și indirecte atât vasculare cât și cele parenchimatose pulmonare sunt prezentate în tabelul 2 din secțiunea Date Suplimentare.

semnele sunt nespecifice sau absente în HPTEC precoce, iar semnele de insuficiență cardiacă dreptă devin evidente în stadii avansate. Prin urmare, diagnosticul precoce al HPTEC rămâne o provocare, cu o durată medie de 14 luni între debutul simptomelor și diagnosticul într-un centru expert.⁴⁵³ Atunci când sunt prezente, simptomele HPTEC sunt asemănătoare cu cele din EP acută sau hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică; în cel de-al doilea context, edemele și hemoptizia apar mai frecvent în HPCTE, în timp ce sincopa este mai frecventă în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică.⁴⁵³

Pentru a deosebi HPTEC de EP acută, diagnosticul se stabilește după cel puțin 3 luni de anticoagulare eficientă. Pentru diagnostic sunt necesare o PAP medie ≥ 25 mmHg împreună cu o presiune capilară pulmonară blocate ≤ 15 mmHg, documentate prin cateterizarea cordului drept la un pacient cu defecte de perfuzie de tip mismatch la scintigrafia de ventilație-perfuzie V/Q. Semne diagnostice specifice pentru HPTEC la angiografia CT multidetector sau angiografia pulmonară convențională includ stenoze “inelare”, în “straturi”, aspect de “mozaic”, ocluzii totale cronice.²⁸⁹

Unii pacienți pot avea în repaus o hemodinamică pulmonară normală, contrastând cu simptomatologia bolii. Dacă alte cauze de limitare a activității fizice sunt excluse, se stabilește diagnosticul de tromboembolism pulmonar cronic. Identificarea pacienților cu tromboembolism cronic fără HTP, care ar putea avea indicație de tratament chirurgical sau intervențional, necesită expertiză într-un centru specializat de HPTEC. Din 1019 pacienți care au fost supuși endarterectomiei pulmonare într-un centru specializat din Marea Britanie, 42 de pacienți nu prezentau hipertensiune pulmonară în repaus dar au beneficiat după intervenție de îmbunătățirea statusului funcțional.⁴⁵⁴

Scintigrafia pulmonară planară de ventilație-perfuzie V/Q reprezintă o metodă imagistică de primă linie pentru diagnosticul HPTEC, cu o sensibilitate de 96-97% și o specificitate de 90-95%.⁴⁵⁵ SPECT pare să aibă o sensibilitate mai redusă decât scintigrafia V/Q în ceea ce privește aprecierea individuală a arterelor segmentare, dar este puțin probabilă ratarea unui diagnostic de HPTEC relevant clinic. În contrast cu HPTEC, în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică și în boala veno-ocluzivă pulmonară, scintigrafia pulmonară relevă de regulă defecte de perfuzie de tip non-segmentar.

APCT câștigă teren în strategia de diagnostic a HPTEC,⁴⁵⁶ însă această investigație nu ar trebui utilizată singură pentru excluderea bolii.⁴⁵⁵ Tehnici diagnostice mai noi includ CT cu energie duală, care permite evaluarea concomitentă atât a permeabilității arterelor pulmonare cât și a perfuziei pulmonare, probabil cu prețul unei iradiieri mai ridicate. IRM a vascularizației pulmonare este considerată în continuare inferioară CT.⁴⁵⁷ CT cu fascicul conic,⁴⁵⁸ angioscopia,⁴⁵⁹ ecografia intravasculară sau tomografia prin coerență optică sunt adecvate mai degrabă pentru caracterizarea leziunilor în vederea tratamentului intervențional decât pentru diagnostic. Examinarea CT de înaltă rezoluție poate ajuta în diagnosticul diferențial al HPTEC, obiectivând prezența emfizemului, a modificărilor bronșice sau interstițiale, precum și a infarctelor, malformațiilor vasculare sau de perete toracic. Inegalitățile de perfuzie parenchimatoase de tip “mozaic”

sunt întâlnite frecvent în HPTEC, dar pot fi de asemenea întâlnite în aproape 12% din cazurile cu alte cauze de HTP. Diagnosticul diferențial al HPTEC ar trebui să includă arterita pulmonară, angiosarcomul pulmonar, embolia tumorală, parazitoze (chist hidatic), emboliile cu corpi străini, stenozele arteriale pulmonare congenitale sau dobândite.²⁸⁹

10.2.3 Tratamentul chirurgical

Endarterectomia pulmonară chirurgicală este tratamentul de elecție pentru HPTEC. Comparativ cu embolectomia chirurgicală în caz de EP acută, tratamentul pentru HPTEC implică endarterectomie bilaterală prin stratul mediu al arterelor pulmonare. Intervenția implică hipotermie profundă și stop circulator intermitent, fără a necesita perfuzie cerebrală.^{460,461} Mortalitatea intraspinală este redusă, de aproximativ 4,7%⁴⁶², chiar și mai redusă în centrele specializate.⁴⁶³ După o intervenție eficientă, majoritatea pacienților prezintă o îmbunătățire clinică semnificativă, iar hemodinamica pulmonară se normalizează aproape în totalitate.⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴ Datorită complexității tehnicii chirurgicale dar și a îngrijirilor perioperatorii, endarterectomia pulmonară se efectuează în centre specializate. Indicația de intervenție chirurgicală se stabilește de către o echipă multidisciplinară pentru HPTEC ce include chirurghi cu experiență în efectuarea endarterectomiei pulmonare, cardiologi sau radiologi intervenționiști, radiologi specializați în imagistica arterelor pulmonare și clinicieni cu experiență în HTP. Echipa ar trebui să confirme diagnosticul, să evalueze accesibilitatea chirurgicală a obstrucțiilor trombotice (“operabilitatea” din punct de vedere tehnic) și prezența riscurilor legate de comorbidități (“operabilitatea” din punct de vedere medical). Indicația chirurgicală e influențată de mulți factori care nu pot fi standardizați cu ușurință. Aceștia sunt legați de eligibilitatea pacientului, experiența echipei chirurgicale și de resursele disponibile. Criterii generale includ clasa funcțională NYHA preoperatorie și accesibilitatea chirurgicală a trombilor de la nivelul arterelor pulmonare principale, lobare sau segmentare.⁴⁶² Vârsta înaintată nu reprezintă prin ea însăși o contraindicație pentru intervenția chirurgicală. Nu există valori prag hemodinamice sau grade de disfuncție ventriculară dreptă ce pot fi luate în considerare pentru excluderea indicației de endarterectomie pulmonară.

Datele din registrul internațional de HPTEC, desfășurat în 27 de centre în vederea aprecierii evoluției pe termen lung și a predictorilor de evoluție la 679 de pacienți cu intervenție chirurgicală sau fără, au arătat o estimare a supraviețuirii la 3 ani de 89% în cazul pacienților operați, respectiv de 70% în cazul celor neoperați.⁴⁶⁵ Mortalitatea a fost asociată cu clasa funcțională NYHA, presiunea în atriul drept și istoricul de cancer.⁴⁶⁵ În acest registru prospectiv, prognosticul pe termen lung al pacienților operați a fost mai bun decât al celor neoperați.⁴⁶⁵ Alte corelații cu mortalitatea identificate la pacienții operați au fost: terapia de tranziție cu vasodilatatoare pulmonare, HTP post-operatorie, complicațiile chirurgicale, proceduri cardiace suplimentare; iar la pacienții neoperați: comorbidități precum boala coronariană, insuficiența cardiacă stângă și boala pulmonară obstructivă cronică.⁴⁶⁵ Un raport recent a identificat că o PAP medie ≥ 38 mmHg și o rezistență vasculară pulmonară ≥ 425 dyn* s *cm⁻⁵ sunt

asociate cu un prognostic nefavorabil la pacienții ce au suferit o intervenție chirurgicală pentru HPTEC.⁴⁶⁶

În centrele specializate de endarterectomie pulmonară, ECMO post-operatorie este recomandată ca și standard terapeutic.⁴⁶¹ Dezvoltarea precoce a edemului de reperfuzie postoperator poate necesita ECMO venoarterial, iar în caz de HTP severă și persistentă, ECMO poate fi o terapie temporară până la efectuarea în urgență a transplantului pulmonar. După intervenția de endarterectomie pulmonară pacienții ar trebui să fie urmăriți în centrele de HPTEC pentru a exclude persistența sau recurența HTP; trebuie avută în vedere cel puțin o evaluare hemodinamică la 6-12 luni după intervenție.

10.2.4 Angioplastia pulmonară cu balon

În ultimul deceniu, angioplastia pulmonară cu balon (APB) a devenit o alternativă eficientă în tratamentul HPTEC neoperabile. Permite dilatarea obstrucțiilor până la nivelul vaselor subsegmentare, care nu sunt accesibile chirurgical. APB reprezintă o procedură secvențială ce necesită mai multe sesiuni intervenționale (de obicei 4-10) pentru a putea aborda toate segmentele pulmonare neperfuzate corespunzător, limitând astfel efectele negative ale expunerii la substanța de contrast și la radiații. Abordarea arterelor pulmonare distale necesită o experiență particulară, datorită complexității și variabilității individuale a arborelui arterial pulmonar, cu mult peste cea a altor paturi vasculare. Complicațiile includ leziuni induse de firul ghid sau dilatarea balonului, cu hemoragie intrapulmonară secundară, hemoptizie sau edem de reperfuzie. De regulă sângerările se opresc spontan, dar uneori necesită hemostază prin dilatarea balonului proximal locului de perforație; în cazuri rare poate necesita embolizare. Hipoxemia ușoară este frecventă și se corectează prin administrarea de oxigen. Ventilația mecanică sau ECMO sunt rar necesare.

Cel mai mare registru până în prezent a inclus 249 de pacienți cu o vârstă medie de 61,5 ani, ce au fost tratați prin APB între 2004 și 2013 în 7 centre japoneze.⁴⁶⁷ După finalizarea sesiunilor de APB, PAP medie a scăzut de la 43 mmHg la 24 mmHg, iar rezultatul a fost de durată la 196 de pacienți urmăriți prin cateterism cardiac drept. Complicațiile au survenit la 36% dintre pacienți, incluzând lezarea pulmonară (18%), hemoptizie (14%) sau perforația arterelor pulmonare (2,9%). După APB, mortalitatea la 30 de zile a fost de 2,6% iar supraviețuirea la 1 an de 97%.⁴⁶⁷

Deși cele mai multe proceduri de APB au fost efectuate la pacienți inoperabili, metoda a fost folosită și la pacienți cu HTP persistentă după endarterectomia de artere pulmonare. S-au tentat câteva proceduri de APB de "salvare" la pacienți instabili ce au necesitat ECMO după endarterectomie, însă fără succes.⁴⁶⁸

10.2.5 Tratamentul farmacologic

Tratamentul medical optim pentru HPTEC constă din administrarea anticoagulantelor, precum și a oxigenului sau diureticelor în caz de hipoxemie sau insuficiență cardiacă. Anticoagularea orală cronică cu AVK-uri este recomandată, chiar și după efectuarea cu succes a endarterectomiei sau a angioplastiei pulmonare cu balon. Nu există date despre eficacitatea și siguranța NOAC-urilor.

Având în vedere prezența bolii microvasculare pulmonare în HPTEC, pot fi administrate în acest scop și medicamente aprobate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Pe baza datelor disponibile, tratamentul medicamentos cu terapii țintite este justificat în HPTEC, în cazul pacienților inoperabili^{469,470} sau care prezintă hipertensiune pulmonară reziduală după efectuarea endarterectomiei pulmonare.⁴⁶⁹ În prezent, singurul medicament aprobat în cazul pacienților inoperabili sau a celor cu hipertensiune pulmonară reziduală după endarterectomia pulmonară este riociguat, un stimulator al guanilat-ciclazei solubile.⁴⁶⁹ Într-un studiu prospectiv randomizat, care a cuprins 261 de pacienți inoperabili sau cu hipertensiune pulmonară reziduală după endarterectomia pulmonară, tratamentul cu riociguat a îmbunătățit semnificativ distanța parcursă la testul de mers de 6 minute și a redus rezistența vasculară pulmonară.⁴⁶⁹ Într-un lot similar de 157 de pacienți, tratamentul cu bosentan, un antagonist dual al receptorilor de endotelină, a demonstrat un efect pozitiv asupra hemodinamicii, însă obiectivul principal nu a fost atins și nu s-a observat o îmbunătățire a capacității de efort.⁴⁷¹ Într-un studiu de fază 2, realizat pe un lot de pacienți inoperabili cu HPCTE, macitentan, un alt antagonist dual al receptorilor de endotelină, și-a dovedit eficiența în îmbunătățirea semnificativă a distanței parcurse la testul de mers de 6 minute și a reducerii rezistenței vasculare pulmonare, comparativ cu lotul placebo.⁴⁷⁰ În prezent, sunt în desfășurare studii care să ateste eficacitatea și siguranța riociguat-ului: (i) ca terapie de tranziție pentru pacienții care urmează a fi supuși unei proceduri de endarterectomie pulmonară (Trial Clinic Național 03273257) sau (ii) comparativ cu angioplastia pulmonară cu balon (Trial Clinic Național 02634203).

În general, studiile controlate randomizate efectuate pe loturi de pacienți cu HPTEC nu au raportat rezultate clare în ceea ce privește deteriorarea clinică la pacienții care au primit doar tratament farmacologic. În plus, nu există date asupra tratamentului medicamentos în cazul pacienților care pot fi operați, însă refuză intervenția chirurgicală sau care prezintă comorbidități ce interzic intervenția chirurgicală. Pacienții cu HPTEC și degradare hemodinamică severă, ar putea fi candidați pentru tratamentul combinat cu medicamente aprobate pentru hipertensiunea arterială pulmonară, însă datele prospective disponibile în această direcție sunt limitate.⁴⁷⁰

Tratamentul farmacologic nu este recomandat în cazul pacienților simptomatici care au supraviețuit unui episod de embolie pulmonară acută, care prezintă obstrucții posttrombotice documentate însă fără hipertensiune arterială pulmonară la cateterizarea cordului drept în repaus (tromboembolism pulmonar cronic).

10.3 Strategii de supraveghere a pacientului după embolia pulmonară

Figura 8 ilustrează o strategie de supraveghere propusă pentru supraviețuitorii unui episod de embolie pulmonară acută după externarea din spital. Este recomandat controlul pacienților la 3-6 luni după episodul acut de embolie pulmonară pentru a evalua persistența (sau de-

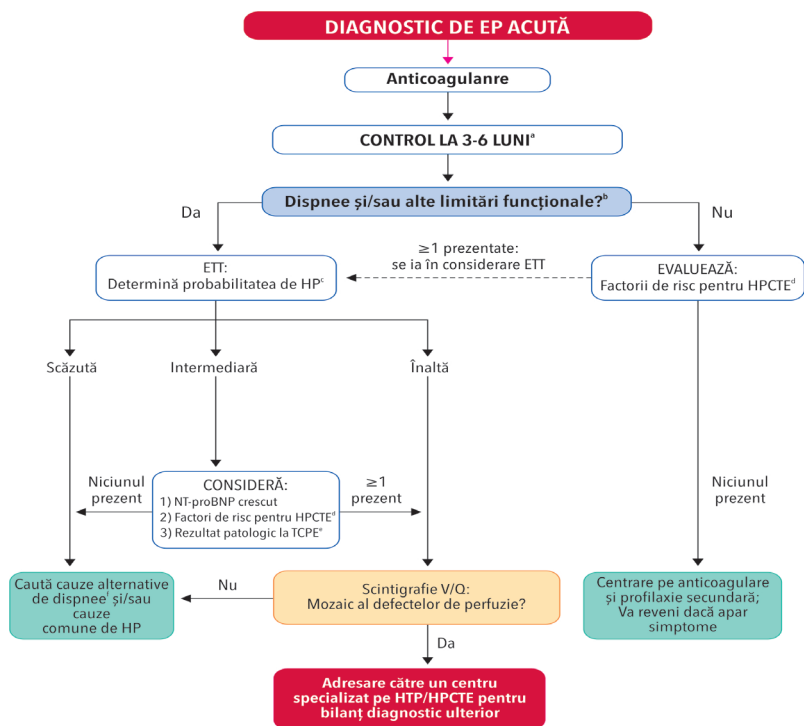


Figura 8 Strategia de supraveghere și a demersului diagnostic în cazul sechelelor pe termen lung ale EP.

TCPE = Testarea Cardio-Pulmonară la Efort; HPTEC = hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică; NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; EP = embolia pulmonară; HP = hipertensiunea pulmonară; ETT = ecocardiografie transtoracică / ecocardiogramă; V/Q = ventilație/perfuzie (scintigrafie pulmonară).

^a Evaluați persistența (sau nou debut) și severitatea dispneei sau a limitării funcționale și, de asemenea, verificați posibile semne de recurență ale TEV, neoplaziei sau a complicațiilor hemoragice determinate de anticoagulare.

^b Scala The Medical Research Council poate fi utilizată pentru standardizarea evaluării dispneei 60; alternativ, poate fi utilizată clasa funcțională propusă de către Organizația Mondială a Sănătății (Date Suplimentare tabelul 16).²⁸⁹

^c Așa cum au fost definite de către ghidurile ESC/ERS privind diagnosticul și tratamentul HP (Date Suplimentare tabelul 17, tabelul 18).²⁸⁹

^d Factorii de risc și condițiile predispozante pentru HPTEC sunt enumerate în tabelul 13.

^e Testarea Cardio-Pulmonară la Efort, dacă este disponibilă la nivel local competența și resursele adecvate; rezultatele anormale includ, printre altele, reducerea capacității aerobe maxime (consum maxim de oxigen), reducerea echivalentului ventilator pentru dioxidul de carbon și reducerea presiunii end-tidal a dioxidului de carbon.

^f Luați în considerare utilizarea TCPE în cadrul procesului de diagnosticare.

butul) și severitatea dispneei sau a limitării funcționale și pentru a verifica posibilele semne de recurență a tromboembolismului venos, a neoplaziilor sau a complicațiilor hemoragice ale tratamentului anticoagulant. Severitatea dispneei poate fi evaluată folosind scala Medical Research Council (MRC);¹⁶⁰ alternativ, poate fi determinată clasa funcțională a Organizației Mondiale de Sănătate (Tabelul 16 din Date Suplimentare).²⁸⁹

În cazul pacienților care acuză dispnee persistentă și capacitate de efort redusă, ar trebui luată în considerare efectuarea ecocardiografiei transtoracice pentru a evalua probabilitatea prezenței hipertensiunii pulmonare (cronice) și prin urmare a HPTEC. Criteriile și nivelele de probabilitate a prezenței hipertensiunii pulmonare sunt definite de ghidurile ESC actuale²⁸⁹ și sunt menționate în Tabelele 17 și 18 din Date Suplimentare. Pentru pacienții cu probabilitate ecocardiografică înaltă de hipertensiune pulmonară sau cei cu probabilitate intermediară care

asociază valori crescute ale NT-proBNP sau factori de risc/ condiții predispozante pentru HPTEC (enumerate în Tabelul 13) ar trebui luată în considerare efectuarea unei scintigrafii pulmonare de ventilație-perfuzie.

Dacă scintigrafia pulmonară relevă defecte de perfuzie de tip mismatch se indică trimiterea pacientului către un centru specializat de HTP sau HPTEC pentru continuarea investigațiilor. Dacă scintigrafia pulmonară de ventilație-perfuzie este normală și simptomele pacientului nu au o altă explicație, poate fi efectuată testarea cardio-pulmonară la efort. Testarea cardio-pulmonară la efort, prin obiectivarea scăderii capacității aerobe maxime, sprijină efectuarea controalelor medicale ulterioare și ajută la identificarea pacienților care pot beneficia de programe de reabilitare pulmonară, control al greutății corporale sau de exerciții fizice.^{435,436} Testarea cardio-pulmonară de efort ar putea fi utilă de asemenea pentru pacienții cu suspiciune de HPCTE și afectare coexistentă a cordului

stâng și/ sau pulmonară; în aceste cazuri, poate ajuta la stabilirea principalului factor care limitează capacitatea de efort și ghidarea strategiei terapeutice.⁴⁷²

Pacienții care nu prezintă acuze la controlul de 3-6 luni după EP acută, dar care asociază factori de risc/condiții predispozante pentru HPTEC (Tabelul I3), ar putea fi programați pentru controale ulterioare și ar trebui sfătuiți să revină în caz de reapariție a simptomelor. Ca metodă alternativă, ETT ar putea fi luată în considerare pentru evaluarea probabilității HP (Figura 8).

Pe lângă măsurile recomandate de screening și de diagnostic, ar trebui prevăzut un model integrat de îngrijire a pacientului după EP, luând în considerare infrastructura și posibilitățile fiecărui sistem național de sănătate. Modelul ar trebui să includă asistente medicale calificate, o echipă medicală multidisciplinară pentru îngrijirea pacien-

ților cu EP atât în spital, cât și în ambulatoriu, protocoale standardizate de tratament adaptate pentru posibilitățile fiecărui spital și o comunicare eficientă între cabinetele de medicină de familie și spitale. Astfel de modele asigură tranziția pacienților între medicii specialiști și medicii de familie, oferă continuitatea îngrijirii și acces facil la asistență medicală, precum și la educație/informații medicale; de asemenea, respectă preferințele pacientului, ale familiei acestuia și ale mediului social din care face parte. În acest context, modele de îngrijire prin intermediul asistentelor medicale și-au dovedit eficiența în supravegherea pacienților post sindrom coronarian acut,⁴⁷³ în managementul bazat pe îngrijirea primară a pacienților cu boli cronice⁴⁷⁴ și în inițiativele comunitare bazate pe auto-management.⁴⁷⁵

10.4 Strategii de urmărire a pacienților după embolie pulmonară

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Se recomandă evaluarea clinică de rutină ^c a pacienților la 3-6 luni după episodul acut de EP. ^{288,352,353,437}	I	B
Se recomandă un model integrat de îngrijire a pacienților după EP (care implică medici specialiști, asistente medicale pregătite corespunzător și medici de familie) pentru a asigura tranziția optimă de la îngrijirea spitalicească la cea de la domiciliu.	I	C
La pacienții simptomatici cu defecte persistente de perfuzie cu mismatch la scintigrafia de ventilație/perfuzie ^d la mai mult de 3 luni după episodul acut, se recomandă adresarea către un centru specializat de HTP/HPTEC, în funcție de rezultatele evaluării ecocardiografice, a nivelelor peptidelor natriuretice atriale și/sau de testul de efort cardio-pulmonar. ⁴⁷⁷	I	C
Măsurile diagnostice suplimentare ^e ar trebui luate în considerare la pacienții cu dispnee persistentă sau nou apărută/limitarea activității fizice după EP.	IIa	C
Măsurile diagnostice suplimentare ar putea fi luate în considerare la pacienții asimptomatici dar cu factori de risc pentru HPTEC. ^{f 447-449,478}	IIb	C

CT= tomografie computerizată; HPTEC = hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică EP = embolie pulmonară; HTP = hipertensiune pulmonară; V/Q = ventilație/perfuzie (scintigrafie pulmonară).

^a Clasa de recomandare.

^b Nivel de evidență.

^c Pentru simptome sugestive de recurență, hemoragii, malignitate, limitare persistentă sau nou apărută a activității fizice, și pentru a decide durata tratamentului anticoagulant.

^d Se poate folosi ca o alternativă CT cu energie duală, dacă experiența și resursele necesare sunt disponibile local.

^e Propuse în algoritmul din figura 8.

^f Factorii de risc și condițiile predispozante pentru HPCTE se regăsesc în tabelul I3.

Rezultate pozitive au fost raportate într-un studiu publicat recent, care a inclus 42 de pacienți urmăriți de către o echipă de asistente medicale, într-un ambulatoriu de hipertensiune arterială pulmonară/HPTEC.⁴⁷⁶ În cadrul controalelor de rutină, asistente medicale calificate efectuează screeningul semnelor și simptomelor sugestive pentru recurența tromboembolismului venos sau pentru apariția complicațiilor și apreciază aderența tera-

peutică a pacienților. Asistentele medicale colaborează cu pacienții, utilizând modele comportamentale și metode motivaționale, în vederea identificării și modificării factorilor de risc asociați (sevrăj tabagic, dietă, activitate fizică). În plus, acestea încurajează acțiunile de îngrijire personală, precum utilizarea ciorapilor compresivi, reluarea treptată a activității fizice și cunoașterea semnelor de recurență sau apariție a complicațiilor.

11. Embolie pulmonară netrombotică

Această secțiune este inclusă în datele suplimentare disponibile online pe site-urile web ale EHJ și ESC (www.escardio.org/guidelines).

12. Mesaje cheie

Grupul de Lucru al Societății Europene de Cardiologie a selectat 10 mesaje cheie simple / reguli care să ghideze medicii în diagnosticul și managementul emboliei pulmonare:

- (1) În cazul pacienților care prezintă instabilitate hemodinamică, se recomandă efectuarea de urgență a ETT la patul bolnavului, ca prim pas în diagnosticul diferențial dintre embolia pulmonară cu risc înalt și alte situații acute cu risc vital.
- (2) În cazul suspiciunii unei embolii pulmonare acute, inițiați de urgență terapia anticoagulantă cu heparină, chiar din timpul efectuării testelor diagnostice, cu excepția cazurilor în care pacientul sângerează sau are contraindicații absolute pentru această terapie.
- (3) Utilizați algoritmi de diagnostic recomandați și validați pentru embolia pulmonară, inclusiv evaluarea standardizată (pre-test) a probabilității clinice și testarea D-dimerilor. Acestea vor contribui la evitarea utilizării tehnicilor imagistice inutile, costisitoare și la expunerea la radiații ionizante.
- (4) Dacă rezultatul APTC sugerează embolie pulmonară subsegmentară izolată, luați în considerare posibilitatea existenței unui diagnostic fals pozitiv. Discutați rezultatele din nou cu medicul radiolog și/sau solicitați o a doua părere pentru a evita un diagnostic greșit și inutil, cu potențial dăunător din punctul de vedere al tratamentului anticoagulant.
- (5) Confirmarea emboliei pulmonare la un pacient fără instabilitate hemodinamică, trebuie să fie urmată de evaluări ulterioare ale riscului incluzând elementele clinice, evaluarea dimensiunilor și/sau a funcției ventriculului drept, precum și a biomarkerilor de laborator. Aceste informații vă vor ajuta să decideți asupra necesității tratamentului de reperfuzie sau a monitorizării pacienților cu risc înalt, sau să luați în calcul opțiunea unei externări precoce și a continuării tratamentului anticoagulant în ambulatoriu, în cazul pacienților cu risc scăzut.
- (6) Din momentul în care s-a pus diagnosticul (sau există suspiciune înaltă) de embolie pulmonară cu risc crescut, optați pentru cea mai bună metodă de reperfuzie (tromboliză sistemică, embolectomie chirurgicală sau terapie ghidată pe cateter), având în vedere profilul de risc al pacientului, precum și resursele disponibile în spital. Pentru pacienții cu embolie pulmonară cu risc intermediar-înalt, reperfuzia nu reprezintă prima linie de tratament, dar ar trebui să elaborați prospectiv, împreună cu echipa dumneavoastră, un plan de management terapeutic, pentru a fi pregătiți în cazul unei eventuale deteriorări a situației.

- (7) Este preferată terapia anticoagulantă cu un NOAC în detrimentul regimurilor clasice cu HGMM-AVK, dacă pacientul nu prezintă contraindicații pentru acest tip de medicament.
- (8) De reținut că există întotdeauna un risc pe termen lung de recurență a TEV după primul episod de EP, cu excepția cazurilor de EP acută provocată de un factor de risc puternic tranzitoriu/reversibil. Prin urmare, reexaminați pacientul după primele 3-6 luni de tratament anticoagulant, cântăriți beneficiile versus riscurile continuării terapiei și decideți asupra prelungirii perioadei de anticoagulare și a dozei, luând în considerare totodată și preferința pacientului. Nu uitați să recomandați examinări ulterioare regulate, de exemplu anual.
- (9) Dacă suspectați EP la o pacientă gravidă, luați în considerare căile și algoritmi de diagnostic incluzând APTC sau scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie, explorări imagistice ce pot fi folosite în condiții de siguranță în cursul sarcinii.
- (10) După episodul acut de EP, pacienții nu ar trebui să fie pierduți din evidență. În afară de căutarea unor posibile semne de recurență a TEV, cancer sau complicații ale tratamentului anticoagulant, întrebați pacientul dacă există simptome persistente sau noi de dispnee sau limitare funcțională. În cazul în care acestea există, adoptați un plan de diagnostic care să excludă HPTEC sau o boală tromboembolică cronică și identificați/tratați comorbiditățile sau "simpla" decondiționare. Evaluările imagistice nu sunt recomandate de rutină la pacienții asimptomatici, dar ar putea fi necesare la pacienții cu risc de dezvoltare HPTEC.

13. Lacunele studiilor actuale

Diagnostic:

- Rămâne a fi determinată metoda optimă de ajustare (bazată pe vârsta pacientului sau în combinație cu probabilitatea clinică) a pragului D-dimerilor, ce ar permite excluderea EP, prin reducerea la minimum a utilizării testelor imagistice inutile.
- Valoarea diagnostică și semnificația clinică a defectelor de umplere subsegmentare izolate, evaluate prin APTC, rămân controversate.
- Nu există date solide care să ghideze decizia de a trata embolia pulmonară descoperită incidental cu anticoagulante sau de a adopta o strategie de supraveghere atentă.
- Pentru pacienții care se prezintă cu durere toracică non-traumatică, beneficiile versus riscurile "triple excluderi" (pentru boală coronariană, EP și disecție de aortă) prin angiografie CT necesită evaluări suplimentare înainte ca aceasta tehnică imagistică să fie recomandată de rutină.

Evaluarea severității emboliei pulmonare și riscul de moarte precoce

- Rămâne a fi determinată combinația optimă și cea mai relevantă clinic (și nivelele cut-off) dintre predictorii clinici și cei biochimici ai riscului de deces precoce prin EP, cu posibilitatea de a identifica potențialii can-

didați la terapia prin reperfuzie dintre pacienții aflați în categoria de risc intermediar.

- Sunt necesare studii prospective (de cohortă) pentru a evalua suplimentar statusul ventriculului drept față de datele aduse de către parametrii clinici, în scopul clasificării pacienților cu embolie pulmonară simptomatică aflați la risc scăzut sau intermediar.

Tratamentul în faza acută

- Beneficiile clinice vs riscurile dozelor reduse utilizate în tromboliză și ale terapiei de reperfuzie ghidată pe cateter la pacienții cu EP cu risc intermediar-înalt ar trebui evaluate prin trialuri prospective randomizate.
- Utilizarea ECMO în managementul EP acute cu risc înalt necesită dovezi adiționale derivate din studii (de cohortă) prospective.
- În cazul pacienților cu insuficiență renală și CICr <30 mL/min rămân neclare medicamentele anticoagulante optime și regimul de administrare al acestora.
- Criteriile de selectare a pacienților cu EP care pot beneficia de externare precoce și tratament în ambulatoriu și mai ales evaluarea VD prin metode imagistice și/sau markeri de laborator necesari pentru calcularea scorurilor clinice, necesită validare ulterioară prin studii de cohortă.

Tratamentul cronic și prevenția recurențelor

- Valoarea clinică și posibilele implicații terapeutice ale modelelor și scorurilor de risc ale recurenței TEV, precum și riscul de sângerare sub tratament anticoagulant necesită revizuire în era NOAC-urilor.
- Eficiența tratamentului prelungit cu anticoagulante în doză redusă, fie apixaban fie rivaroxaban, ar trebui validată în cazul pacienților cu risc crescut de recurență a EP.
- Dovezile care susțin eficiența și siguranța utilizării NOAC-urilor în tratamentul prelungit al emboliei

pulmonare la pacienții cu cancer necesită studii suplimentare.

- La pacienții cu cancer ar trebui clarificate și studiate prospectiv regimul și doza de anticoagulante după primele 6 luni.
- Urmează să fie determinată perioada optimă de întrerupere a tratamentului anticoagulant la pacienții cu cancer după un episod acut de EP.

Embolia pulmonară și sarcina

- Algoritmii de diagnostic ai EP aplicați în sarcină, prin utilizarea metodelor imagistice moderne cu doze reduse de radiații necesită studii suplimentare de cohortă.
- Încă persistă controversele privind doza optimă de HGMM și regimul de administrare în tratamentul EP pe perioada sarcinii.
- NOAC nu sunt permise în sarcină. În orice caz, dacă ele se utilizează în timpul sarcinii în pofida avertizărilor, orice efect advers asupra fătului ar trebui raportat pentru a aduna mai multe informații despre riscurile și complicațiile acestor medicamente și pentru a putea informa medicii pe viitor.

Sechelele pe termen lung ale emboliei pulmonare

- Strategia optimă de urmărire a pacienților cu simptome persistente și limitare funcțională după un episod acut de EP, trebuie definită și validată ulterior, incluzând tot spectrul de teste diagnostice necesare.
- În absența simptomelor persistente și a limitărilor funcționale după un episod acut de EP, criteriile de identificare a pacienților al căror risc de apariție a HPTEC este suficient de crescut cât să justifice necesitatea evaluărilor suplimentare, impun cercetări ulterioare și validare prin studii prospective de cohortă.

14. Mesajele Ghidului “ce să faci” și “ce să nu faci”?

Diagnostic	Clasa ^a
În cazul suspiciunii înalte de EP, este recomandată efectuarea imediată a ecocardiografiei la patul bolnavului sau APTC în urgență pentru diagnostic (în funcție de disponibilitate și de circumstanțe clinice).	I
În cazul suspiciunii EP cu risc înalt, este recomandată inițierea fără întârziere a tratamentului anticoagulant cu heparină nefracționată, inclusiv cu bolus ajustat în funcție de greutate.	I
În cazul suspiciunii EP fără instabilitate hemodinamică, este recomandată utilizarea criteriilor validate pentru diagnostic.	I
În cazul suspiciunii EP fără instabilitate hemodinamică, cu probabilitate clinică crescută sau intermediară, este recomandată inițierea tratamentului anticoagulant, în timpul desfășurării testelor diagnostice.	I
Este recomandată adoptarea strategiei de diagnostic bazată pe probabilitatea clinică, utilizând fie judecata clinică fie scorurile de predicție validate.	I
Este recomandată dozarea D-dimerilor plasmatici, preferabil prin teste reactive înalt sensibile, în ambulator/departamente de urgență, la pacienții cu probabilitate clinică scăzută sau intermediară sau la care diagnosticul de EP este puțin probabil.	I
Este recomandată excluderea diagnosticului de EP (fără alte investigații suplimentare) dacă APTC este normală la un pacient cu probabilitate clinică scăzută sau intermediară, sau la un pacient la care diagnosticul de EP este puțin probabil.	I

Este recomandată excluderea diagnosticului de EP (fără alte investigații suplimentare) dacă perfuzia pulmonară este normală.	I
Este recomandată validarea diagnosticului de EP dacă APTC obiectivează defecte de umplere segmentare sau proximale la un pacient cu probabilitate clinică intermediară sau înaltă.	I
Este recomandată validarea diagnosticului de TEV dacă USC decelează TVP proximală la un pacient cu suspiciune clinică de EP.	I
Nu este recomandată dozarea nivelului D-dimerilor la pacienții cu probabilitate clinică înaltă, deoarece un rezultat normal nu exclude în siguranță EP.	III
Nu este recomandată efectuarea venografiei CT în plus față de APTC.	III
Nu este recomandată efectuarea ARM pentru excluderea EP.	III
Evaluarea riscului	
Este recomandată clasificarea pacienților cu EP suspectată sau confirmată, pe baza prezenței instabilității hemodinamice, pentru a-i identifica pe cei cu risc crescut de deces precoce.	I
La pacienții fără instabilitate hemodinamică, este recomandată clasificarea EP în categorii de risc intermediar sau scăzut.	I
Tratamentul în faza acută	
Este recomandată administrarea terapiei trombolitice sistemice la pacienții cu EP cu risc înalt.	I
La pacienții cu EP cu risc înalt la care tromboliza este contraindicată sau a eșuat, este indicată embolectomia pulmonară chirurgicală.	I
La pacienții fără instabilitate hemodinamică la care este inițiată anticoagularea parenteral, sunt recomandate HGMM sau fondaparina în detrimentul heparinei nefracționate.	I
La pacienții cu EP eligibili pentru tratament anticoagulant oral cu NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban sau rivaroxaban) este recomandată utilizarea NOAC.	I
Ca alternativă la tratamentul cu NOAC, este recomandată utilizarea unei AVK, suprapusă peste anticoagularea parenterală până când se obține un INR de 2,5 (între 2,0-3,0).	I
Este recomandată administrarea terapiei trombolitice de salvare la un pacient cu deteriorare hemodinamică sub tratament anticoagulant.	I
Nu este recomandată administrarea NOAC la pacienții cu funcția renală sever alterată sau la cei diagnosticați cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici.	III
Nu este recomandată administrarea de rutină a tratamentului trombolitic de primă intenție la pacienții cu EP cu risc intermediar sau scăzut.	III
Nu este recomandată utilizarea de rutină a filtrelor de venă cavă inferioară.	III
Tratamentul cronic și prevenția recurențelor	
Este recomandată administrarea terapiei anticoagulante mai mult de 3 luni tuturor pacienților cu EP.	I
Este recomandată întreruperea tratamentului anticoagulant oral după 3 luni, la pacienții aflați la primul episod de EP cauzat de un factor de risc major tranzitoriu/reversibil.	I
Este recomandată continuarea pe termen nedefinit a terapiei anticoagulante orale la pacienții cu TEV recurent (cu cel puțin un episod precedent de EP sau TVP) care nu este datorat unui factor de risc major tranzitoriu/reversibil.	I
Este recomandată continuarea pe termen nedefinit a tratamentului anticoagulant oral cu AVK la pacienții cu sindromul anticorpilor antifosfolipidici.	I
La pacienții care primesc terapie anticoagulantă pe termen lung, este recomandată verificarea la intervale regulate de timp toleranța și aderența la tratament, funcția hepatică și renală și riscul de sângerare.	I
EP în sarcină	
Este recomandată utilizarea metodelor validate de diagnostic dacă există suspiciunea de EP în cursul sarcinii sau în perioada post-partum.	I
Este recomandată administrarea în doze terapeutice a HGMM în funcție de greutatea de la începutul sarcinii, la majoritatea pacientelor gravide fără instabilitate hemodinamică.	I
Nu este recomandată efectuarea anesteziei rahidiene sau epidurale sub 24 ore de la ultima doză de HGMM.	III
Nu este recomandată administrarea HGMM la mai puțin de 4 ore de la extragerea cateterului epidural.	III
Nu este recomandată administrarea NOAC pe durata sarcinii sau a lactației.	III
Conduita post-EP și sechelele pe termen lung	
Este recomandată reevaluarea de rutină a pacienților la 3-6 luni după un episod acut de EP.	I

Este recomandată implementarea unui model integrat de îngrijire după EP acută, pentru a asigura o tranziție optimă de la îngrijirea în spital la cea efectuată în ambulator.

I

Este recomandată direcționarea pacienților simptomatici la care scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie efectuată la mai mult de 3 luni de la episodul acut de EP obiectivează defecte de perfuzie, către un centru specializat în tratarea hipertensiunii pulmonare / HPTEC, având în vedere rezultatele ecocardiografiei, peptidului natriuretic și/ sau testării cardiopulmonare.

I

15 Date suplimentare

Datele suplimentare cu tabele web suplimentare care completează textul complet, precum și secțiunea II despre EP care non- trombotice sunt disponibile pe site-ul European Heart Journal și pe site-ul ESC la www.escardio.org/guidelines.

16 Appendix

Afilierea Autorilor/Membrilor Grupului de Lucru

Cecilia Becattini, Internal and Cardiovascular Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; **Héctor Bueno**, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain; and Cardiology, Hospital Universitario 12 de Octubre & i+12 Research Institute, Madrid, Spain; CIBERCV, Madrid, Spain; **Geert-Jan Geersing**, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands; **Veli-Pekka Harjola**, Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine and Services, Helsinki University, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; **Menno V. Huisman**, Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; **Marc Humbert**, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France; **Catriona Sian Jennings**, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College London, London, United Kingdom; **David Jiménez**, Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital and Alcala University, IRYCIS, Madrid, Spain; **Nils Kucher**, Angiology, University Hospital, Zurich, Switzerland; **Irene Marthe Lang**, Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; **Mareike Lankeit**, Department of Internal Medicine and Cardiology, Campus Virchow Klinikum, Charité-University Medicine Berlin, Berlin, Germany; and Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; Clinic of Cardiology and Pneumology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany; **Roberto Lorusso**, Cardio-Thoracic Surgery Department, Heart and Vascular Centre, Maastricht University Medical Centre (MUMC), Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht, Netherlands; **Lucia Mazzolai**, Department of Angiology, CHUV, Lausanne, Switzerland; Nicolas Meneveau, Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjot and EA3920, University of Franche-Comté, Besançon, France; **Fionnuala Ni-Ainle**, Haematology, Rotunda and Mater University Hospitals, Dublin, University College Dublin, Dublin, Ireland; **Paolo Prandoni**, Arianna Foundation on Anticoagulation, Bologna, Italy; **Piotr Pruszczyk**, Department

of Internal Medicine and Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; **Marc Righini**, Division of Angiology and Hemostasis, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; **Adam Torbicki**, Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Warsaw, ECZ-Otwock, Poland; **Eric Van Belle**, Cardiology, Institut Coeur Poumon CHU de Lille and INSERM U1011 Lille, Lille, France; José Luis Zamorano, Cardiology, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Comitetul ESC pentru Ghidurile de Practică medicală (CPG):

Stephan Windecker (Președinte) (Elveția), Victor Aboyans (Franța), Colin Baigent (Marea Britanie), Jean-Philippe Collet (Franța), Veronica Dean (Franța), Victoria Delgado (Olanda), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Chris P. Gale (Marea Britanie), Diederick E. Grobbee (Olanda), Sigrun Halvorsen (Norvegia), Gerhard Hindricks (Germania), Bernard Jung (Franța), Peter Juni (Canada), Hugo A. Katus (Germania), Ulf Landmesser (Germania), Christophe Leclercq (Franța), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Ungaria), Christian Mueller (Elveția), Steffen E. Petersen (Marea Britanie), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Elveția), Evgeny Shlyakhto (Federația Rusă), Iain A. Simpson (Marea Britanie), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Rhian M. Touyz (Marea Britanie).

Societățile naționale de cardiologie din cadrul ESC implicate activ în procesul de revizuire a Ghidurilor ESC din 2019 privind diagnosticul și managementul emboliei pulmonare acute:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Naima Hamoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Oleg Polonetsky; **Belgia:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova; **Croația:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric; **Cipru:** Cyprus Society of Cardiology, Ioannis Michaloliakos; **Republica Cehă:** Czech Society of Cardiology, Martin Hutyrá; **Danemarca:** Danish Society of Cardiology, Søren Mellemejaer; **Egipt:** Egyptian Society of Cardiology, Mansour Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Julia Reinmets; **Finlanda:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **Franța:** French Society of Cardiology, Denis Angoulvant; **Germania:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Ungaria:** Hungarian Society of Cardio-

logy, Endre Zima; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Carmine Dario Vizza; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Kosovo (Republica):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyci; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Aija Maca; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Robert Xuereb; **Moldova (Republica):** Moldavian Society of Cardiology, Nadejda Diaconu; **Muntenebru:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Moroc:** Moroccan Society of Cardiology, Ilyasse Asfalous; **Macedonia de Nord:** North Macedonian Society of Cardiology, Marijan Bosevski; **Norvegia:** Norwegian Society of Cardiology, Signur Halvorsen; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Bożena Sobkowicz; **Portugalia:** Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira; **România:** Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petriș; **Federația Rusă:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Slobodan Obradovic; **Slovacia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimkova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Peter Radsel; **Spania:** Spanish Society of Cardiology, Borja Ibanez; **Suedia:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Elveția:** Swiss Society of Cardiology, Drahomir Aujesky; **Turcia:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **Ukraina:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Regatul Unit al Marii Britanii și a Irlandei de Nord:** British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.

17 Bibliografie

- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Buller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018; 39: 4208-4218.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2363-2371.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016; 118: 1340-1347.
- Keller K, Hohmann L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheartj/ehz236. Published online ahead of print 18 May 2019.
- de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Gujjarro R, Otero R, Hernandez-Barrera V, Trujillo-Santos J, Lopez de Andres A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014; 44: 942-950.
- 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; 115: 399-405.
- Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018; 118: 539-546.
- Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016; 115: 800-808.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-764.
- Jimenez D, de Miguel-Diez J, Gujjarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 162-170.
- Agarwal S, Clark D III, Sud K, Jaber WAA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2015; 116: 1270-1276.
- Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157-164.
- Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800445.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 831-837.
- Shirayev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res* 2013; 132: 19-25.
- Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2012; 172: 960-961.
- Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, Wang C; Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One* 2011; 6: e26861.
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 976-990.
- Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008; 142: 808-818.
- Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson B, Cairney B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-1257.

21. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004; 145: 563-565.
22. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 676-681.
23. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125: 2092-2099.
24. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 19-116.
25. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113: 3911-3917.
26. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 458-464.
27. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122: 1712-1723.
28. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722.
29. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131: 24-30.
30. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010; 103: 306-311.
31. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valdes M, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009; 101: 478-482.
32. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011; 9: 257-266.
33. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
34. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD010813.
35. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1393-1403.
36. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1576-1580.
37. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131-134.
38. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 2297-2300.
39. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2277-2286.
40. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 819-827.
41. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-1079.
42. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-4907.
43. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13: 112-122.
44. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010; 121: 2146-2150.
45. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr, Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 746-751.
46. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation* 2009; 120: 1850-1857.
47. Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 93-102.
48. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1095-1102.
49. Montecucco F, Mach F. Should we focus on "venous vulnerability" instead of "plaque vulnerability" in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011; 106: 995-996.
50. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010; 103: 56-61.
51. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis - A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005; 94: 362-365.
52. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012; 108: 508-515.
53. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 2068-2074.
54. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart di-

- sease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011; 124: 1435-1441.
55. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 470-473.
56. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773-1779.
57. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971; 28: 288-294.
58. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 23-33.
59. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1731-H1737.
60. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750-757.
61. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011; 97: 473-478.
62. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008; 94: 450-456.
63. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011; 124: 2716-2724.
64. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1018-1025.
65. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk NA, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3073.
66. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011; 1: 365-376.
67. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946-1951.
68. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 226-241.
69. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksys G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016; 42: 147-163.
70. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015; 36: 1223-1230.
71. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1251-1261.
72. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, Kyrle PA, Huisman MV, Cannegieter SC, Klok FA; Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1040-1043.
73. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 700-706.
74. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Riccio G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871.
75. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
76. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39: 4186-4195.
77. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciampaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visona A, Bova C, Imberti D, Campostrini S, Barbar S; PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016; 375: 1524-1531.
78. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-979.
79. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 14-18.

80. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2105-2108.
81. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109: 78-81.
82. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33-38.
83. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 1127-1137.
84. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015; 10:e0128233.
85. Penalzo A, Verschuren F, Meyer G, Quentint-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 117-124 e2.
86. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420.
87. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2131-2136.
88. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 229-234.
89. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 709-718.
90. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009; 101: 197-200.
91. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-171.
92. Ceriani E, Combescore C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 957-970.
93. Kline JA, Mitchell AM, Kabrheh C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1247-1255.
94. Penalzo A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, Brice C, Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Imsaad L, Chretien JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvaux N, Roy PM. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e615-e621.
95. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, Charpentier S, Dumas F, Baarir N, Truchot J, Desmettre T, Tazarourte K, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T, Riou B, Group PI. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319: 559-566.
96. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006; 95: 715-719.
97. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1239-1242.
98. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999; 13: 1365-1370.
99. Chablot P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115: 150-152.
100. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995; 78: 399-405.
101. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352: 1760-1768.
102. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-299.
103. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135: 98-107.
104. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. 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: 886-892.
105. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-361.
106. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M,

- Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311: 1117-1124.
107. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruip M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, YEARS Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017; 390: 289-297.
108. Howick J, Cals JW, Jones C, Price CP, Pluddemann A, Heneghan C, Berger MY, Buntinx F, Hickner J, Pace W, Badrick T, Van den Bruel A, Laurence C, van Weert HC, van Severen E, Parrella A, Thompson M. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open* 2014; 4:e005611.
109. Kingma AEC, van Stel HF, Oudega R, Moons KGM, Geersing GJ. Multi-faceted implementation strategy to increase use of a clinical guideline for the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2017; 34: 446-451.
110. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, Moons KG. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2990.
111. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e6564.
112. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003; 227: 455-460.
113. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-636.
114. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1716-1722.
115. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Loeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
116. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G; International Atomic Energy Agency Consultants' Group. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 505-521.
117. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, Julien P, Le Gal G, Neilly B, Rabin J, Soudry G, Tapson V, Torbati S, Kauffman J, Ahuja S, Donohoe K. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017; 58: 13N-15N.
118. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994; 193: 103-107.
119. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993; 34: 1119-1126.
120. Glaser JE, Chamrath M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011; 52: 1508-1512.
121. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008; 264: 379-387.
122. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2743-2753.
123. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246: 941-946.
124. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331: 259.
125. van Es J, Douma RA, Hezemans RE, Penaloza A, Motte S, Erkens PG, Durian MF, van Eck-Smit BL, Kamphuisen PW. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 136: 221-224.
126. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009; 50: 1987-1992.
127. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501-1508.
128. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunoy L, Gillet JB, De CP, Vander BT. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002; 23: 1107-1113.
129. Kumar N, Xie K, Mar W, Anderson TM, Carney B, Meh-ta N, Machado R, Blend MJ, Lu Y. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging* 2015; 49: 303-311.
130. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012; 42: 1257-1261.

131. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, Jaffrelot M, Delluc A, de Saint-Martin L, Guillo P, Le Gal G, Salaun PY, Leroyer C. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2012; 141: 381-387.
132. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6: 215-222.
133. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-455.
134. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759.
135. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210: 689-691.
136. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1085-1089.
137. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.
138. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011; 124: 2139-2144.
139. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 743-750.
140. Stein PD, Cheney TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK, PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152: 434-443, W142-W143.
141. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boisselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1200-1208.
142. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-2822.
143. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacheco R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999; 13: 616-621.
144. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 180-183.
145. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 907-913.
146. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90: 507-511.
147. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005; 6: 11-4.
148. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyżal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 553-560.
149. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jimenez D; PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1020-1027.
150. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography* 2012; 29: 464-470.
151. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1353-1359.
152. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, White L, Langlois B, Sullivan A, Carmody K. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014; 63: 16-24.
153. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, Floriani I, Morrone V, Caponi C, Pizzorno L, Masotti L, Bongarzone A, Pignataro L. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost* 2014; 111: 53-57.
154. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperarmans J, Guider J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi Nasr I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011; 21: 240-245.
155. Torbicki A, Galie' N, Cozzetti A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2245-2251.
156. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433-1435.

157. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, Kuch-Wocial A, Petriș A, Zaborska B, Stefanovic BS, Hugues T, Torbicki A, Constantinides S, Pruszczyk P, RiHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016; 47: 869-875.
158. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jimenez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017; 151: 409-416.
159. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jimenez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, Lopez-Jimenez L, Farge-Bancel D, Yusen R, Monreal M; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016; 48: 1377-1385.
160. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598-605.
161. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Buller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
162. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 243-243.
163. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-1049.
164. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371: 1343-13452.
165. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 963-966.
166. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1765-1772.
167. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018; 13: 567-574.
168. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 297-299.
169. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003; 24: 366-376.
170. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 2011; 155: 448-460.
171. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295: 172-179.
172. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carrette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-1920.
173. Kruij MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C, Buller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism - A prospective management study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1631-1635.
174. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Le-pape R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-195.
175. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296-304.
176. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
177. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 406-412.
178. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'Gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-48.
179. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petriș A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Constantinides SV; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402-1411.
180. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: R103.
181. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ven-

- tricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569-1577.
182. Doyen D, Castellani M, Mocerì P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, Cerboni P, Chaussade C, Ferrari E. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest* 2014; 146: 967-973.
 183. Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzynski M, Kostrubiec M, Golebiowski M, Babiuch M, Paczynska M, Koc M, Palczewski P, Wyzgal A, Pruszczyk P. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res* 2014; 134: 1052-1056.
 184. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011; 32: 1657-1663.
 185. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015; 128: 747-759.e2.
 186. Cote B, Jimenez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastre J, Meyer G, Sanchez O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701611.
 187. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, Dunne RM, Saboo SS, Khandelwal A, Hunsaker AR, Rybicki FJ, Gerhard-Herman M. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging* 2014; 29: W7-W12.
 188. Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 405-413.
 189. Aviram G, Soikher E, Bendet A, Shmueli H, Ziv-Baran T, Amitai Y, Friedensohn L, Berliner S, Meilik A, Topilsky Y. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on left atrial volume measured on CT pulmonary angiography. *Chest* 2016; 149: 667-675.
 190. Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J, Berliner S, Rogowski O. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost* 2012; 108: 384-393.
 191. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 841-849.
 192. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015; 84: 332-337.
 193. Aviram G, Cohen D, Steinvil A, Shmueli H, Keren G, Banai S, Berliner S, Rogowski O. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *Am J Cardiol* 2012; 109: 432-437.
 194. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015; 44: 327-334.
 195. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116: 427-433.
 196. Kaeberich A, Seebach V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Giannitsis E, Pruszczyk P, Konstantinides S, Lankeit M. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015; 45: 1323-1331.
 197. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010; 31: 1836-1844.
 198. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010; 160: 294-300.
 199. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007; 28: 224-229.
 200. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2150-2157.
 201. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Del Rey JM, Zamorano JL, Lankeit M, Jimenez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol* 2018; 265: 223-228.
 202. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a metaanalysis. *J Crit Care* 2015; 30: 1151.e1-7.
 203. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39: 919-926.
 204. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 425-430.
 205. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191-2194.
 206. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der GR, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1235-1241.
 207. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 43: 1669-1677.

208. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 330-338.
209. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, Lopez R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palmares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015; 70: 333-338.
210. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, Paladini B, Liedl G, Cangiolli E, Grifoni S, Jimenez D. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 657-665.
211. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism: a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019; 119: 140-148.
212. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012; 98: 1221-1228.
213. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 227: 251-256.
214. Vuilleumier N, Simona A, Mean M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, Bounameaux H, Aujesky D, Righini M. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One* 2016; 11: e0155973.
215. Wyzgal A, Koc M, Pachó S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Goliszek S, Paczynska M, Palczewski P, Pruszczyk P. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 563-568.
216. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J* 2015; 46: 1701-1710.
217. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Ciurzynski M, Morillo R, Hobohm L, Keller K, Kurnicka K, Kostrubiec M, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702037.
218. Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfín C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, Konstantinides S, Prandoni P, Muriel A, Yusen RD; PROTECT Investigators. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thromb Haemost* 2016; 115: 827-834.
219. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016; 47: 1170-1178.
220. Fernandez C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fernandez-Golfín C, Yusen RD, Jimenez D. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest* 2015; 148: 211-218.
221. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jimenez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 44: 694-703.
222. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 111: 996-1003.
223. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 73-80.
224. Committee TPS. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012; 163: 33-38.
225. Donze J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 100: 943-948.
226. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1041-1046.
227. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e010324.
228. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015; 147: 1043-1062.
229. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383-1389.
230. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 2115-2117.
231. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecka D, Zammaro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jimenez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011; 37: 762-766.
232. Jimenez D, Aujesky D, Diaz G, Monreal M, Otero R, Marti D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD; RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 983-991.
233. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejon B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jimenez D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and Meta-analysis. *Chest* 2016; 149: 192-200.

234. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; 40: 902-910.
235. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nititi C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016; 48: 780-786.
236. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017; 24: 230-232.
237. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013; 31: 463.e1-2.
238. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27: 540-544.
239. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9: 228-235.
240. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132-135.
241. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 130-136.
242. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1948-1954.
243. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1089-1092.
244. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006; 184: 1-5.
245. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care* 2012; 57: 444-448.
246. Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W, Akhtar M, Bhat A, Teli S, Lafferty J. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2015; 16: 1-8.
247. Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, Luyt CE, Leprince P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017; 21: 76.
248. Weinberg A, Tapon VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38: 66-72.
249. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K, Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2017; 46: 106-109.
250. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series. *Perfusion* 2016; 31: 54-59.
251. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015; 30: 611-616.
252. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, Aissaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecarnot F, Schiele F, Deye N, de Prost N, Favory R, Girard P, Cristinar M, Ferre A, Meyer G, Capellier G, Sanchez O. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018; 39: 4196-4204.
253. Shokr M, Rashed A, Mostafa A, Mohamad T, Schreiber T, Elder M, Kaki A. Impella RP support and catheter-directed thrombolysis to treat right ventricular failure caused by pulmonary embolism in 2 patients. *Tex Heart Inst J* 2018; 45: 182-185.
254. Kumar Bhatia N, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V. The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 516-520.
255. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018; 123: 43-50.
256. Soar J, Nolan JP, Boettiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD; Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015; 95: 100-147.
257. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Anti-cevi-c S, Koster RW, Lockey DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies KC, Zidean DA, Nolan JP; Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015; 95: 148-201.
258. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016; 20: 80.
259. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haesler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-1393.
260. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
261. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.

262. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayat T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 994-1002.
263. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD001100.
264. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009; 122: 919-930.
265. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106: 3049-3054.
266. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a „standard care“ nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
267. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968-1975.
268. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 320-328.
269. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 187-205.
270. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011; 124: 2554-2559.
271. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, DJ OK, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2804-2812.
272. Khouri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2018; 121: 879-887.
273. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J* 2014; 12: 14.
274. Garcia DA, Witt DM, Hylek E, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Jacobson A, Moll S, Merli GJ, Crowther M, Earl L, Becker RC, Oertel L, Jaffer A, Ansell JE; Anticoagulation Forum. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 979-988.
275. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, Croal B, Ramsay CR, Brazzelli M. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open* 2015; 5: e007758.
276. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511.
277. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, Morpurgo M, Marini MG, Visani L. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-526.
278. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 459-468.
279. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e82-e86.
280. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184-188.
281. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043-1050.
282. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescore C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605-614.
283. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414-2421.
284. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273-277.
285. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 254-262.
286. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999; 138: 39-44.
287. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009; 101: 557-562.
288. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Kostrobiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugo-

- Iotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1536-1544.
289. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
 290. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and metaanalysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 821-829.
 291. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turkday S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018; 16: 179-189.
 292. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT III, Dell'Italia LJ, Leesar MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016; 225: 28-139.
 293. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Hartel D, Grunwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479-486.
 294. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1382-1392.
 295. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 1401-1410.
 296. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter Registry. *Chest* 2015; 148: 667-673.
 297. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1084-1090.e12.
 298. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation* 2013; 84: 1365-1370.
 299. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Lattouf OM. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolism: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1498-1502.
 300. Pasirja C, Kronfli A, Rouse M, Raithe M, Bittle GJ, Pousatis S, Ghoreishi M, Gammie JS, Griffith BP, Sanchez PG, Kon ZN. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155: 1095-1106.e2.
 301. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation* 2016; 133: 98-103.
 302. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1627-1635.
 303. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-422.
 304. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
 305. Bickdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1587-1597.
 306. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015; 132: 944-952.
 307. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, Bhanu SB, Avrin DE, Gordon RL, Kerlan RK. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunter Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 299-308.
 308. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1522-1530.e3.
 309. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AV. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous

- thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-873.
310. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, vdB-S, AECariou, R Leeuwenkamp, O Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695-1702.
311. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001100.
312. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764-772.
313. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwöcho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406-1415.
314. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
315. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de RM, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489.
316. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-1264.
317. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijssvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruip MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1500-1507.
318. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijssvogel M, Faber LM, van GM, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Melissant CF, Peltenburg H, Post JP, Van De Ree MA, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Vesta Study Investigators. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 998-1006.
319. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, Beyer-Westendorf J, Bonacchini L, Brachmann J, Christ M, Czihal M, Duerschmied D, Empen K, Espinola-Klein C, Ficker J, Fonseca C, Genth-Zotz S, Jimenez D, Harjola VP, Held M, Iogna Prat L, Lange TJ, Manolis A, Meyer A, Mustonen P, Rauch-Kroehner U, Ruiz-Artacho P, Schellong S, Schwaiblmair M, Stahrenberg R, Westerweel PE, Wild PS, Konstantinides SV, Lankeit M; HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. Published online ahead of print 23 May 2019.
320. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 490-502.
321. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005; 99: 381-388.
322. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005; 127: 1051-1053.
323. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cut-off value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2483-2487.
324. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-2284.
325. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de MP, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-516.
326. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK; Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 140-149.
327. Roy PM, Moumneh T, Penaloza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017; 155: 92-100.
328. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 126: e1-e5.
329. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *Eur Heart J* 2019; 40: 911-913.
330. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegu P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellat P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, De'cousus H, Meyer G, Mottier D; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 31-40.
331. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
332. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407-414.
333. Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated

- for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152: 578-589.
334. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147: 766-774.
 335. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674.
 336. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-907; Erratum *N Engl J Med* 1999;341:298t.
 337. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665.
 338. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1480-1483.
 339. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083.
 340. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-526.
 341. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1710-1716.
 342. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B' Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809-813.
 343. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017; 356: j1065.
 344. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) posttreatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016; 6: e011190.
 345. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900.
 346. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 565-575.
 347. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342: d3036.
 348. Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 44: 169-178.
 349. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebert F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955-962.
 350. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-718.
 351. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
 352. 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; 376: 1211-1222.
 353. 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; 368: 699-708.
 354. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gesele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Tosetto A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132: 1365-1371.
 355. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979-1987.
 356. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-1967.
 357. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-Gabriel K, Džupina A, Sokurenko

- GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Vison-a A; SUR-VET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015; 132: 1891-1897.
358. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, L  arfars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398.
359. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998; 104: 332-338.
360. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 677-686.
361. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 389-396.
362. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-153.
363. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, S  lal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-1735.
364. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-1072.
365. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136: 582-589.
366. 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 JL, Weitz JL, Bu  ller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-624.
367. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-2023.
368. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448-454.
369. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, S  nchez-D  az JM, Palacios C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6months: TiCAT study. *Thromb Res* 2017; 157: 90-96.
370. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1028-1035.
371. van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccoli A, Lecumberri R, Jara-Palomares L, Religa P, Rieu V, Rondina M, Beckers MM, Prandoni P, Salaun PY, Di Nisio M, Bossuyt PM, Buller HR, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017; 167: 410-417.
372. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le GG, Wells PS, Corsi DJ, Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015; 373: 697-704.
373. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, Ghazzer N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; NVTEP study group. Limited screening with versus without (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 193-199.
374. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016; 17: e452-e466.
375. Mandal   M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: vi85-vi92.
376. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2405-2409.
377. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125: 518-522.
378. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantera T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Casuccio A, Rini GB, Siragusa S. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3607-3612.

379. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1302-1309.
380. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697-706.
381. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012; 156: 366-373.
382. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346: e8632.
383. Sultan AA, West J, Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Ludvigsson JF. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ* 2016; 355:i6253.
384. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesseling JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, Jung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-3241.
385. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, Freeman LM, Bernstein PS, Moadel RM. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest* 2018; 153: 152-160.
386. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeftang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD011053.
387. Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: Five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med* 2016; 15: 58-62.
388. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy PM, Chaleur C, Rutschmann OT, Poletti PA, Le Gal G; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018; 169: 766-773.
389. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015; 122: 395-400.
390. Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for Ddimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 983-987.
391. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertolotti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019; 380: 1139-1149.
392. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E, Ridge CA, MacMahon PJ. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol* 2017; 86: 184-189.
393. Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy-validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol* 2015; 22: 651-656.
394. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med* 2014; 55: 1273-1280.
395. Astani SA, Davis LC, Harkness BA, Supanich MP, Dalal I. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 704-711.
396. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009; 101: 428-438.
397. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B; EANM Committee. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part I. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1356-1370.
398. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1857-1858.
399. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman MV. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2017; 151: S86-S91.
400. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61: 189-196.
401. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 442-454.
402. Ramsay R, Byrd L, Tower C, James J, Prescott M, Thachil J. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 170: 727-728.
403. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012; 190: 105-111.
404. 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: 1170-1175.
405. Siegel Y, Kuker R, Banks J, Danton G. CT pulmonary angiogram quality comparison between early and later pregnancy. *Emerg Radiol* 2017; 24: 635-640.
406. Armstrong L, Gleeson F, Mackillop L, Mutch S, Beale A. Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Radiol* 2017; 72: 696-701.
407. Bajc M, Olsson B, Gottsater A, Hindorf C, Jogi J. V/P SPECT as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 1325-1330.
408. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic

- review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;11:270-281.
409. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S-e736S.
410. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401-407.
411. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, Milner M, Sullivan AO, White B, O'Donnell J. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 689-692.
412. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006; 133: 19-34.
413. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 547-550.
414. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol* 2005; 128: 593-601.
415. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016; 143: 122-126.
416. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004; 350: 1914-1915.
417. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673-1676.
418. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Taskforce SV. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018; 126: 928-944.
419. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg* 2017; 125: 223-231.
420. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaui JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015.
421. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1942-1950.
422. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG* 2016; 123: 100-109.
423. Society for Maternal-Fetal Medicine; Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: B16-B24.
424. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, Hankins GD, D'Alton ME, Foley M, Pacheco LD, Vadhera RB, Herlihy JP, Berkowitz RL, Belfort MA. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 408-412.
425. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 793-798.
426. McDonnell N, Knight M, Peek MJ, Ellwood D, Homer CS, McLintock C, Vaughan G, Pollock W, Li Z, Javid N, Sullivan E; the Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (AM OSS). Amniotic fluid embolism: an Australian-New Zealand population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 352.
427. den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, Jonkers G, Hovens MM, Durian MF, ten CH, Beenen LF, Kamphuisen PW, Huisman MV. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015; 114: 26-34.
428. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014; 28: 221-226.
429. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med* 2010; 104: 1744-1749.
430. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009; 136: 1202-1210.
431. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-175.
432. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquant L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1248-1255.
433. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 2517-2524.
434. Meneveau N, Ider O, Seronde MF, Chopard R, Davani S, Bernard Y, Schiele F. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2013; 34: 693-701.
435. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Geerts WH, Aaron SD, Granton JT. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest* 2017; 151: 1058-1068.
436. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Hernandez P, Aaron SD, Hirsch AM. Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results

- of the ELOPE cohort study. *Am J Med* 2017; 130: 990.e9-990.e21.
437. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR, Weinberg I, Baggish A. Cardiopulmonary exercise testing in patients following massive and submassive pulmonary embolism. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e006841.
 438. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Heydenreich N, Hoepfer MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer FJ, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth HJ, Wachter R, Zapf B, Wilkens H, Binder H, Wild PS. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 600-609.
 439. Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602522.
 440. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.
 441. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, Stricker H, Pagnamenta A, Ott S, Ulrich S, Gyorik S, Pasquier J, Aubert JD. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702505.
 442. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schafers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, Weingard B, Huscher D, Pittrow D, Cebotari S, Hoepfer MM, Mayer E, Olsson KM. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 548-553.
 443. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Dartevielle P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014; 44: 1275-1288.
 444. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 980-983.
 445. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-823.
 446. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
 447. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-1981.
 448. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83-91.
 449. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischniq AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-331.
 450. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 121-128.
 451. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, van Dijk AP, Vliegen HW, Bresser P, Wollert KC, Huisman MV. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128: 21-26.
 452. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796-801.
 453. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41: 985-990.
 454. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, Toshner M, Dunning JJ, Ng C, Tsui SS, Sheares KK. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1635-1645.
 455. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
 456. Fang W, Ni XH, He JG, Liu ZH, Xiong CM, He ZX. Value of radionuclide lung scintigraphy in the diagnosis and quantitative analysis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension şarticle in Chineseş. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36: 7-10.
 457. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012; 22: 607-616.
 458. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A, Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using conebeam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2016; 34: 423-431.
 459. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985; 103: 844-850.
 460. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379-1387.

461. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160111.
462. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702-710.
463. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97-103; discussion 103.
464. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 32-39.
465. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellemkjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville P, Mayer E, Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016; 133: 859-871.
466. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, Ponnaberan A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Screaton N, Elliot C, Gibbs S, Howard L, Corris P, Lordan J, Johnson M, Peacock A, MacKenzie-Ross R, Schreiber B, Coghlan G, Dimopoulos K, Wort SJ, Gaine S, Moledina S, Jenkins DP, Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation* 2016; 133: 1761-1771.
467. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
468. Collaud S, Brenot P, Mercier O, Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol* 2016; 222: 39-40.
469. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-329.
470. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 785-794.
471. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-2134.
472. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, Bonta PI, Bresser P. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 763-771.
473. Al-Mallah MH, Farah I, Al-Madani W, Bdeir B, Al-Habib S, Bigelow ML, Murad MH, Ferwana M. The impact of nurse-led clinics on the mortality and morbidity of patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs* 2016; 31: 89-95.
474. Martinez-Gonzalez NA, Tandjung R, Djalali S, Huber-Geismann F, Markun S, Rosemann T. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e89181.
475. Massimi A, De Vito C, Brufola I, Corsaro A, Marzuillo C, Migliara G, Rega ML, Ricciardi W, Villari P, Damiani G. Are community-based nurse-led selfmanagement support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0173617.
476. Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, Kjellstrom B. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med* 2018; 6: 2050312117749159.
477. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92-D99.
478. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Danays T, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Klok FA, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G, Konstantinides SV. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*; doi: 10.1007/s00392-018-1405-1. Published online ahead of print 18 December 2018.