

Documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE): Gestione integrata dell'embolia polmonare acuta ed opzioni di trattamento transcattetero

Chiara Fraccaro¹, Mario Iannaccone², Giacomo Giovanni Boccuzzi², Annalisa Boscolo Bozza^{3,4}, Gianpaolo Carrafiello⁵, Andrea Dell'Amore⁴, Luigi Di Serafino⁶, Sofia Martin Suarez⁷, Antonio Micari⁸, Andrea Rolandi⁹, Filippo Russo¹⁰, Stefano Carugo⁵, Antonio Di Lascio¹¹, Francesco Germinali¹², Simona Pierini¹³, Alberto Menozzi¹⁴, Massimo Fineschi¹⁵, Tiziana Attisano¹⁶, Marco Contarini¹⁷, Carmine Musto¹⁸, Federico De Marco¹⁹, Alfredo Marchese²⁰, Giovanni Esposito⁶, Giuseppe Tarantini¹, Francesco Saia²¹

¹*Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Clinica Cardiologica, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Azienda Ospedale-Università Padova, Padova*

²*Emodinamica, Cardiologia 2, Ospedale San Giovanni Bosco, ASL Città di Torino, Torino*

³*Sezione di Anestesia e Cure Intensive, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università degli Studi, Padova*

⁴*U.O.C. Chirurgia Toracica e Trapianto di Polmone, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Azienda Ospedale-Università Padova, Padova*

⁵*Policlinico di Milano Ospedale Maggiore, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Università degli Studi, Milano*

⁶*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi Federico II di Napoli, Napoli*

⁷*Dipartimento di Cardiocirurgia, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna*

⁸*Dipartimento BIOMORE, Università degli Studi di Messina, Policlinico G. Martini, Messina*

⁹*S.S.C. Emodinamica - S.C. Cardiologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

¹⁰*Unità di Cardiologia Interventistica, IRCCS Istituto San Raffaele, Milano*

¹¹*Laboratorio di Cardiologia Interventistica, ASL Salerno - Ospedale "San Luca", Vallo della Lucania (SA)*

¹²*U.O.C. Cardiologia-UTIC ed Emodinamica, Ospedale Vito Fazzi, ASL Lecce, Lecce*

¹³*S.C. Cardiologia e UCC, ASST Nord Milano, Sesto San Giovanni (MI)*

¹⁴*S.C. Cardiologia, Ospedale S. Andrea, La Spezia, ASL 5 Liguria*

¹⁵*U.O.C. Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena*

¹⁶*U.O.S.D. Emodinamica, Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno*

¹⁷*U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero Umberto I, Siracusa*

¹⁸*U.O.S. Cardiologia Interventistica, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma*

¹⁹*Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano*

²⁰*U.O. Cardiologia Interventistica, Ospedale S. Maria, GVM Care & Research, Bari*

²¹*U.O. Cardiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna*

Pulmonary embolism (PE) is commonly treated primarily with pharmacological therapy, while advanced reperfusion therapies (transcatheter or surgical) are considered only in cases of contraindications or failure of standard therapies. Treatment algorithms vary depending on the patient's risk, with patients at intermediate or high risk potentially requiring evaluation for such advanced reperfusion therapies. Critical scenarios, such as contraindications to systemic thrombolysis or failure of pharmacological protocols, necessitate the activation of a multidisciplinary pulmonary embolism response team (PERT) and prompt therapeutic escalation. Integrated in-hospital pathways and the extension of PERT at the provincial/regional level are recommended to improve access to advanced therapies and promote uniform management of PE. Larger randomized clinical trials are needed to assess the efficacy of transcatheter therapies compared to current standards. In conclusion, a multidisciplinary and standardized approach, supported by evidence-based guidelines, is essential to optimize PE management and improve clinical outcomes. The Italian Society of Interventional Cardiology (SICI-GISE) aims to promote such standardization nationally with this expert po-

© 2024 Il Pensiero Scientifico Editore

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Saia Emodinamica e Cardiologia Interventistica, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola (Pad. 23), Via Massarenti 9, 40138 Bologna

e-mail: francesco.saia@unibo.it

sition paper, ensuring appropriateness and equity of care for patients, as well as fostering further scientific research and education.

Key words. High risk; Integrated network; Protocols; Pulmonary embolism; Thrombolysis; Transcatheter thrombectomy.

G Ital Cardiol 2024;25(11 Suppl 3):5S-23S

INTRODUZIONE

L'embolia polmonare (EP) acuta può manifestarsi con un'ampia varietà clinica in termini di gravità e potenziali complicanze. Nonostante i progressi nella sua gestione, rimane spesso sottodiagnosticata e sottotrattata. Negli ultimi anni sono state introdotte nuove opzioni terapeutiche e le evidenze scientifiche sono in continua evoluzione. Questo position paper societario si propone di fornire algoritmi pratici basati sulle evidenze attuali per una gestione tempestiva, aggiornata e standardizzata dell'EP. L'obiettivo è ottimizzare i percorsi di diagnosi e cura, migliorando così l'outcome dei pazienti affetti da questa patologia critica.

EPIDEMIOLOGIA DELL'EMBOLIA POLMONARE ACUTA E PENETRAMENTO DEI VARI TRATTAMENTI SU SCALA GLOBALE

L'EP acuta è un importante problema sanitario globale, con un'incidenza annuale variabile fra 39 e 115 su 100 000 persone, ed è in aumento a causa dell'invecchiamento della popolazione, delle maggiori comorbidità e del miglioramento nei metodi di imaging¹⁻³. L'incidenza raggiunge 1 su 100 negli anziani¹, è più comune negli uomini, escludendo gli effetti della gravidanza e degli estrogeni⁴, e nei pazienti di colore⁵. Fino al 20% dei pazienti con EP muore entro 90 giorni, con un rischio maggiore tra coloro che si presentano con instabilità emodinamica⁶. I casi non fatali possono portare a problemi a lungo termine come la sindrome post-EP nella metà dei pazienti e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica nello 0.1-4%, influenzando profondamente la prognosi a lungo termine, lo stato funzionale e la qualità della vita^{7,8}. Sebbene la maggior parte dei pazienti con EP sia a basso rischio clinico e risponda bene alla terapia anticoagulante, i casi ad alto rischio presentano fino al 49% di mortalità entro 72 h, necessitando una riperfusione precoce⁹. La trombolisi sistemica (TS) è l'opzione di trattamento di prima scelta e la più disponibile¹⁰, ma le evidenze scientifiche a suo supporto sono limitate¹⁰⁻¹², ed è riportato venga somministrata solo nel 16.1% dei casi instabili¹³, a causa di un elevato rischio di sanguinamenti maggiori o intracranici¹⁴. L'embolectomia chirurgica, un altro trattamento raccomandato dalle linee guida internazionali¹⁰, è raramente eseguita (0.2%) e presenta un'elevata mortalità post-procedurale^{13,15,16}. Infine è importante sottolineare che nell'EP a rischio intermedio, la trombolisi non è indicata in quanto, pur riducendo l'evoluzione verso l'instabilità emodinamica, aumenta i sanguinamenti gravi (intracranici e non)¹⁷. I pazienti di questa tipologia restano comunque a prognosi non benigna e presentano un quadro di potenziale rapida evolutività. Tutte queste considerazioni supportano il crescente interesse per trattamenti alternativi meno invasivi dell'EP come i trattamenti percutanei transcatheter¹⁸. Se si considera l'incidenza annuale di EP sopraripartita (39-115 su 100 000) e, all'inter-

no di essa, la percentuale stimata dalla letteratura di casi a rischio alto (circa 5%) e intermedio-alto (circa 15%)^{6,10,19}, si può calcolare approssimativamente che in Italia circa 14 000 persone all'anno potrebbero esserne affette e quindi essere potenzialmente candidabili a procedure di trattamento percutaneo.

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica dell'EP può essere estremamente variegata, potendo rappresentare un reperto incidentale durante indagini di imaging toracico, con una significanza prognostica variabile²⁰, fino ad esordire invece in alcuni casi con shock ostruttivo e morte improvvisa. Essa include in genere sintomi aspecifici come stanchezza, dispnea e dolore toracico, rendendo talora difficile la diagnosi²¹. Infatti, in Nord America, solo in 1 su 20 pazienti indagati per sospetta EP riceve conferma diagnostica²². Tachicardia, emottisi e segni di trombosi venosa profonda suggeriscono una maggiore probabilità di EP²³. Analogamente, storia di dispnea, immobilizzazione, chirurgia recente, cancro attivo, precedente tromboembolismo venoso o sincope sono associati con un aumentato rischio di EP²⁴. Gli algoritmi diagnostici sono fondamentali nel decidere chi sottoporre a imaging di secondo livello, per garantire una diagnosi accurata minimizzando il rischio di irradiazione¹⁰.

CONFERMA DIAGNOSTICA

L'angio-tomografia computerizzata polmonare (CTPA) è l'esame di prima scelta per la diagnosi di EP, vantando eccellenti risultati in termini di sensibilità e specificità²⁵. Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia¹⁰, la CTPA è raccomandata per pazienti con un elevato rischio di EP, indipendentemente dalle condizioni emodinamiche; inoltre, nei pazienti con bassa o intermedia probabilità clinica, la diagnosi di EP può essere esclusa con certezza se la CTPA non mostra alcun difetto di riempimento¹⁰.

Alla CTPA, l'EP si presenta come un difetto di riempimento da parte del mezzo di contrasto in un'arteria polmonare. L'embolo può localizzarsi in posizione centrale o eccentrica e può causare un'ostruzione completa o parziale del flusso sanguigno (Figura 1), determinando una potenziale retro-dilatazione dell'arteria interessata. L'eccellente performance diagnostica della CTPA ha portato ad un'incrementata diagnosi della presenza anche di coaguli più piccoli, il cui riscontro non è significativamente associato a sopravvivenza o miglioramenti clinici dopo il trattamento²⁶. La quantità di coagulo iniziale (*clot burden*) gioca un ruolo controverso nella stratificazione del rischio di ciascun paziente con EP^{27,28} e, secondo le attuali linee guida¹⁰, tale parametro non dovrebbe influenzare di per sé le scelte terapeutiche fra terapia farmacologica e interventistica. Le informazioni relative alla quantità e localizzazione

del trombo sono comunque estremamente utili nel planning pre-procedurale di interventi di trombectomia transcateretere o chirurgica. Inoltre, un maggior clot burden iniziale sembra associarsi ad un più alto numero di difetti di perfusione residui dopo trattamento, con potenziale impatto clinico e prognostico nel follow-up²⁹. Sono stati proposti vari indici per la valutazione quantitativa del clot burden, come l'indice di ostruzione alla tomografia computerizzata (CTOI) descritto da Qanadli et al.³⁰. La CTPA può anche quantificare l'insufficienza ventricolare destra, permettendo di valutare l'incremento dell'asse corto del ventricolo destro rispetto all'asse corto del ventricolo sinistro (rapporto VD/VS), la deviazione del setto interventricolare verso il VS e il reflusso del mezzo di contrasto nelle vene sovra-epatiche (Figura 2)³¹.

La CTPA è facilmente accessibile, richiede un breve tempo di acquisizione e ha un'eccezionale accuratezza diagnostica con una bassa incidenza di esiti inconcludenti (3-5%), permettendo non solo di determinare una diagnosi alternativa se l'EP viene esclusa ma anche di stabilire un'efficace stratificazione del rischio dei pazienti mediante tali parametri quanti-

tativi. Qualora la scansione venga estesa anche all'addome, la CTPA può inoltre informare anche relativamente alla presenza di trombosi cavale inferiore e/o dell'asse iliaco, nonché intracardiaca, informazioni molto importanti in particolare nel caso in cui il paziente venga candidato a procedure transcateretere.

CRITERI DI SEVERITÀ DELL'EMBOLIA POLMONARE E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

La stratificazione del rischio dei pazienti con EP è determinante per stabilire l'approccio terapeutico più appropriato. Questa comincia sin dal sospetto clinico della patologia e prosegue durante la valutazione diagnostica (Tabella 1).

Nelle fasi iniziali, la stratificazione del rischio è volta all'identificazione di segni e sintomi di instabilità emodinamica, indicativi di un *elevato* rischio di mortalità, e che indirizzano i pazienti verso una terapia ripercussiva immediata. Per la rimanente – e maggior parte – dei pazienti con EP che non presenta instabilità emodinamica, la stratificazione del rischio ha l'obiettivo di identificare i pazienti a più alto rischio di in-

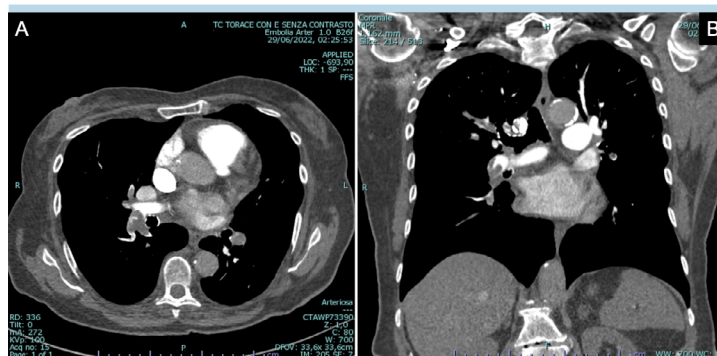


Figura 1. Difetti tromboembolici indicativi di embolia polmonare all'angiografia computerizzata polmonare (CTPA). Scansioni dei piani assiale (A) e coronale (B) di una CTPA di una donna di 81 anni, con sintomi sospetti per embolia polmonare, che mostra l'occlusione dell'arteria polmonare con difetto di riempimento delle arterie lobari di destra. La porzione periferica del difetto di riempimento forma un angolo acuto con la parete dell'arteria.

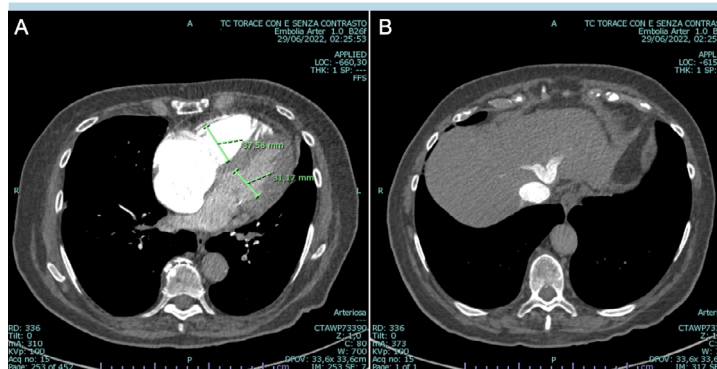


Figura 2. Segni visibili all'angiografia computerizzata polmonare di sovraccarico delle sezioni destre in paziente con embolia polmonare acuta. Nella stessa paziente della Figura 1, la valutazione dei ventricoli ha messo in evidenza una maggiore lunghezza dell'asse corto del ventricolo destro rispetto al ventricolo sinistro con un rapporto di 1.2 (A). La scansione del piano assiale mostra il reflusso del mezzo di contrasto nelle vene sovra-epatiche quale segno indiretto di insufficienza ventricolare destra (B).

Tabella 1. Criteri di severità dell'embolia polmonare e stratificazione del rischio.

Rischio di mortalità precoce	Segni di instabilità emodinamica (almeno un criterio presente)		PESI – sPESI	Parametri strumentali	Parametri di laboratorio
Rischio alto	RCP all'esordio	PAS <90 mmHg oppure necessità di impiegare vasopressori per ottenere una PAS ≥90 mmHg nonostante un'adeguata idratazione + segni di ipoperfusione sistemica*	Valutazione non necessaria	VD/VS ≥1 TAPSE <16 mm Presenti ma non necessari	Troponine T o I positive ma non necessarie
	PAS <90 mmHg oppure riduzione della PAS ≥40 mmHg per più di 15 min**				
Rischio intermedio	Assenti		PESI ≥III sPESI ≥1	VD/VS ≥1 TAPSE <16 mm	Positive
	Assenti		PESI ≥III sPESI ≥1		
Rischio basso	Assenti		PESI <III sPESI =0	Assenti	Negative

PAS, pressione arteriosa sistolica; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI, versione semplificata del Pulmonary Embolism Severity Index; RCP, rianimazione cardiopolmonare; TAPSE, escursione sistolica del piano anulare tricuspideale; VD/VS, rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro.

*Stato mentale alterato, cute sudata, oliguria/anuria, aumento dei lattati.

**Esclusa causa aritmica, ipovolemia e setticemia.

gravescenza, e quindi con necessità di monitoraggio ospedaliero, e pazienti che invece potrebbero avvantaggiarsi di una dimissione precoce.

Il Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), o la sua versione semplificata (sPESI), rappresenta lo score di rischio più utilizzato nella pratica clinica e, attraverso l'integrazione tra parametri clinici, fattori aggravanti e comorbidità, consente di discernere tra i pazienti a rischio *intermedio* (PESI ≥III o sPESI ≥1) e *basso* (PESI <3 o sPESI 0)³²⁻³⁶. Tuttavia, attraverso l'integrazione di questi score con parametri strumentali (ecocardiografia: VD/VS ≥1.0 ed escursione sistolica del piano anulare tricuspideale [TAPSE] <16 mm; CTPA: VD/VS ≥1.0) e laboratoristici (elevati valori di troponina T o I), volti alla ricerca rispettivamente di segni di compromissione della funzione del VD e di danno miocardico, è possibile stratificare ulteriormente i pazienti a rischio intermedio in due sottoclassi: *intermedio-basso* e *intermedio-alto*³⁷⁻⁴⁴. I pazienti appartenenti a quest'ultima categoria, con segni di danno miocardico e disfunzione del VD, sono quelli che richiedono più stretto monitoraggio, al fine di evidenziare precocemente eventuali segni clinici di aggravamento e quindi indicare strategie ripersive di salvataggio¹⁷ (Tabelle S1-S3 del materiale supplementare online).

TRATTAMENTI DI PRIMA LINEA

Ossigeno-terapia e ventilazione

L'ipossiemia (PaO₂ <70 mmHg) è una possibile complicanza dell'EP ed è secondaria ad alterazioni cardiovascolari e/o mismatch ventilo/perfusorio^{10,45}. Anche la dispnea, seppur aspecifica, può essere presente ed è quantificabile tramite la scala analogico-visiva (VAS) o scala di Borg⁴⁶⁻⁴⁸.

Nella pratica clinica:

- in caso di instabilità emodinamica¹⁰ e/o Glasgow come scale (GCS) ≤8, è necessario procedere ad intubazione⁴⁹;
- in caso di stabilità emodinamica e GCS >8, è utile valutare periodicamente la saturazione periferica di ossigeno (SpO₂) e la dispnea (scala VAS o di Borg):
 - se SpO₂ <90% e/o VAS/Borg scale ≥5 → ossigeno-terapia;
 - se nonostante ossigeno-terapia non vi è un miglioramento della saturazione e/o della dispnea (SpO₂ costantemente <90% e/o VAS/Borg scale ≥5 o in aumento all'inizio del monitoraggio) → intubazione.

Supporto emodinamico farmacologico

In caso di instabilità emodinamica ma senza segni di sovraccarico o severa disfunzione del VD, è possibile eseguire un cauto riempimento volemico per garantire una pressione arteriosa media ≥70 mmHg o sistolica (Psist) ≥90 mmHg^{10,50,51}.

Nel caso di instabilità emodinamica con segni di disfunzione del VD, è consigliato l'utilizzo di:

- noradrenalina (range: 0.01-1 g/kg/min)^{10,52} e/o
- dobutamina, specie nei pazienti con indice cardiaco basso e Psist <90 mmHg (range: 1-20 g/kg/min)^{10,53}.

Le evidenze in merito all'utilizzo di altri farmaci quali levosimendan, dopamina o ossido nitrico inalatorio risultano ancora scarse^{54,55}. In caso di shock cardiogeno refrattario, valutare la necessità di ossigenazione a membrana extracorporea

(ECMO) veno-arteriosa (vedi paragrafo "Supporto emodinamico meccanico")^{10,56-59}.

Terapia anticoagulante iniziale

Nei pazienti emodinamicamente stabili a *rischio intermedio-alto*¹⁰ è raccomandato l'utilizzo di eparina non frazionata (UFH) (80 U/kg [40 U/kg se aPTT tra 35-45s] in bolo e.v., poi a 18 U/kg/h) per 3-5 giorni (aPTT target tra 1.5 e 2.5 volte il valore basale [50-70s])¹⁰.

Nei pazienti emodinamicamente stabili a *rischio intermedio-basso*, è indicata l'enoeparina s.c. (1 mg/kg ogni 12 h) o in alternativa fondaparinux s.c.¹⁰.

Nei pazienti a *rischio più basso* si rimanda alla terapia con eparina a basso peso molecolare o terapia anticoagulante orale secondo gli schemi previsti dalla letteratura¹⁰.

Supporto emodinamico meccanico

L'utilizzo dell'ECMO veno-arterioso è una rapida ed efficace opzione per fornire supporto cardiocircolatorio ai pazienti in condizioni emodinamiche scadenti o in progressivo decadimento, come ponte ad una successiva embolectomia (percutanea o chirurgica) o alla remissione del quadro: si è osservata una completa guarigione in una proporzione significativa dei pazienti supportati in ECMO, senza embolectomia successiva⁶⁰. Le evidenze scientifiche sono comunque limitate e le linee guida offrono scarso supporto in merito all'uso dell'ECMO. L'eterogeneità dei sistemi di classificazione del rischio rendono difficile identificare i pazienti che possono usufruire dell'ECMO con il miglior rapporto rischio/beneficio e la tempistica di trattamento¹⁰. Tuttavia, in selezionate situazioni cliniche, l'utilizzo dell'ECMO ha dimostrato un miglioramento rilevante della sopravvivenza dei pazienti affetti da EP⁶¹ e va pertanto considerato nei pazienti in shock ostruttivo e/o nei pazienti con instabilità emodinamica candidati a procedure interventistiche, situazione nelle quali va posizionato nel più rapido tempo possibile da chi ne ha le competenze al fine di garantire una trombectomia "protetta".

TERAPIE RIPERFUSIVE

Trombolisi sistemica

La TS, in aggiunta all'UFH e.v., è il trattamento di prima scelta (classe IB) nell'EP acuta ad alto rischio (diventa classe IIaC per le donne in gravidanza). Nei pazienti a rischio intermedio invece la TS non è indicata come prima scelta a causa dell'aumentato rischio emorragico rispetto all'eparina¹⁷. Tuttavia essa è indicata in linee guida come terapia rescue (classe IB) nelle EP a rischio intermedio o basso in cui il trattamento con anticoagulanti non abbia avuto successo¹⁰. Il regime di scelta prevede l'infusione e.v. di 100 mg di attivatore tissutale del plasminogeno di tipo ricombinante (rtPA) in 2 h. Il regime accelerato (0.6 mg/kg in 15 min, massimo 50 mg) talora utilizzato in casi di estrema instabilità emodinamica (es. arresto cardiaco) non risulta ufficialmente approvato. Altri regimi di dosaggio "ridotti" sono stati descritti ma richiedono conferme ulteriori prima di essere raccomandati^{10,62}. Agenti trombolitici di prima generazione (streptochinasi e urochinasi) sono oramai desueti a causa della maggiore durata di infusione (12-24h). La TS, rispetto alla sola UFH, porta a una risoluzione più efficace e rapida dei coaguli (entro 2h) e a una riduzione del sovraccarico del VD (valutato in termini di ostruzione polmonare, pres-

sione media arteriosa polmonare, resistenza vascolare polmonare, dilatazione del VD)⁶³⁻⁶⁷. Questo beneficio emodinamico sembra tradursi in un vantaggio clinico netto solo nei casi di EP ad alto rischio, considerando il rischio di sanguinamenti gravi (9.9%) e di emorragia intracranica (1.7%)¹². In corso di TS, è importante uno stretto monitoraggio del paziente per verificare l'efficacia del trattamento (entro 2-4h). Il fallimento terapeutico, valutato mediante persistente instabilità clinica e disfunzione del VD (Tabella 2), e descritto fino all'8% a distanza di 36 h nei pazienti con EP ad alto rischio⁶⁸, rende necessaria una tempestiva escalation ad altre opzioni terapeutiche (re-trombolisi, embolectomia transcateretere o chirurgica). Nella pratica clinica reale la TS viene di fatto offerta a meno del 30% dei pazienti potenzialmente idonei a causa di controindicazioni oggettive (Tabella 3), o comunque per un rischio di complicanze percepito come aumentato^{13,69-71}.

Terapie percutanee transcateretere dell'embolia polmonare attualmente disponibili nella pratica clinica

Frammentazione del trombo



Il catetere Pigtail è stato il primo dispositivo ad essere utilizzato nell'ambito dell'interventistica polmonare^{72,73} e rappresenta ancora ad oggi uno dei dispositivi più utilizzati in Europa⁷⁴. Esso consente la frammentazione del trombo attraverso movimenti di spinta e rotazione in corrispondenza del sito di occlusione. Sul medesimo meccanismo d'azione si basano i cateteri Cleaner® (Argon Medical Device, Plano, TX, USA) (Figura 3)⁷⁵, catetere motorizzato a punta flessibile sinusoidale che, introdotto nel trombo, ne

Tabella 2. Definizioni di *failure* della terapia trombolitica e della terapia anticoagulante e relativo timing di valutazione.

	Criteri	Timing di valutazione
Fallimento terapia trombolitica	<ul style="list-style-type: none"> Persistenza di instabilità emodinamica/shock ostruttivo Insorgenza di shock ostruttivo/arresto cardiaco 	2-4 h
Fallimento terapia anticoagulante	<ul style="list-style-type: none"> Sviluppo di instabilità emodinamica, shock ostruttivo o arresto cardiaco Mancato miglioramento o peggioramento dei parametri: <ul style="list-style-type: none"> clinici (livello di coscienza, FC >100 b/min; PAS <90-100 mmHg; FR >20/min; SaO₂ <90%, valutato anche come incremento della necessità di supporto farmacologico o dell'interfaccia di ossigeno per mantenere i medesimi parametri) strumentali (TAPSE ≤16 mm; assenza di collasso inspiratorio della vena cava inferiore, VD/VS >1.0) biomorali (elevati livelli di troponina o NT-proBNP >600 pg/ml o lattati ≥2 mmol/l) 	24-28 h

FC, frequenza cardiaca; FR, frequenza respiratoria; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PAS, pressione arteriosa sistolica; SaO₂, saturazione arteriosa di ossigeno; TAPSE, escursione sistolica del piano anulare tricuspide; VD/VS, rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro.

Tabella 3. Controindicazioni assolute e relative al trattamento trombolitico.

Assolute	Relative
 <ul style="list-style-type: none"> • Ictus emorragico o di origine sconosciuta • Ictus ischemico (<6 mesi) • Neoplasia del sistema nervoso centrale • Trauma maggiore, intervento chirurgico o trauma cranico nelle precedenti 3 settimane • Diatesi emorragica • Sanguinamento attivo 	 <ul style="list-style-type: none"> • Attacco ischemico transitorio (<6 mesi) • Terapia anticoagulante orale • Gravidanza o prima settimana post-partum • Siti di puntura non comprimibili • Rianimazione traumatica o utilizzo di ECMO • Ipertensione refrattaria (pressione arteriosa sistolica >180 mmHg) • Malattia epatica avanzata • Endocardite infettiva • Ulcera peptica attiva

ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana.

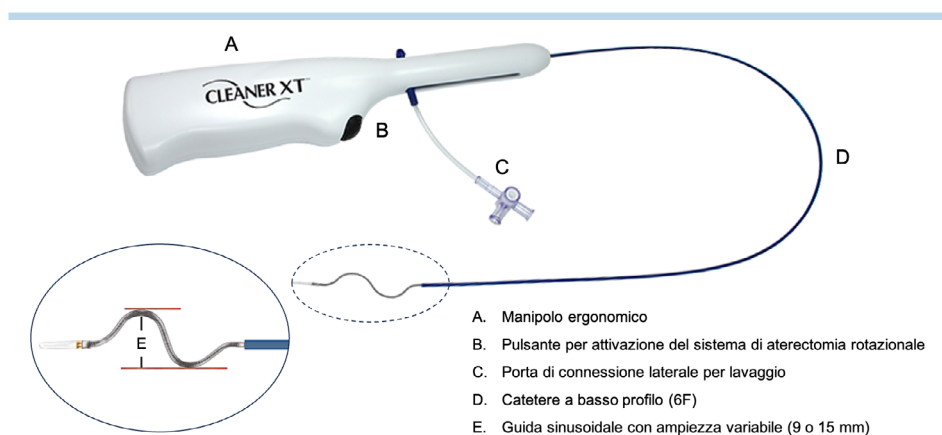


Figura 3. Sistema di frammentazione del trombo Cleaner (Argon Medical Device, Plano, TX, USA). Si tratta di un catetere motorizzato a punta flessibile sinusoidale che, introdotto nel trombo, ne consente la frammentazione.

consente la frammentazione, e Aspirex® (Straub Medical, Wangs, Svizzera), catetere che combina la frammentazione automatica all'aspirazione⁷⁶ (Figura 4). I vantaggi di tali metodiche sono il semplice utilizzo, l'accesso vascolare di ridotto calibro (<10 Fr); limiti sono l'utilizzo prevalentemente nelle porzioni prossimali, la distalizzazione del materiale trombotico nel letto capillare polmonare che parzialmente ne vanifica l'efficacia (Tabelle 4 e 5)⁷⁷⁻⁸⁵.

Trombectomia meccanica

I sistemi di trombectomia meccanica sono il campo di evoluzione più importante nell'ambito dell'interventistica dell'EP acuta. Essi sono rappresentati da due dispositivi: uno ad alto calibro ed aspirazione manuale il FlowTrievers® (Inari Medical, Irvine, CA, USA) (Figura 5), ed un secondo a medio calibro ed aspirazione continua automatica Indigo/Lightning (Penumbra, Alameda, CA, USA) (Figura 6). Il principale vantaggio di tale ap-

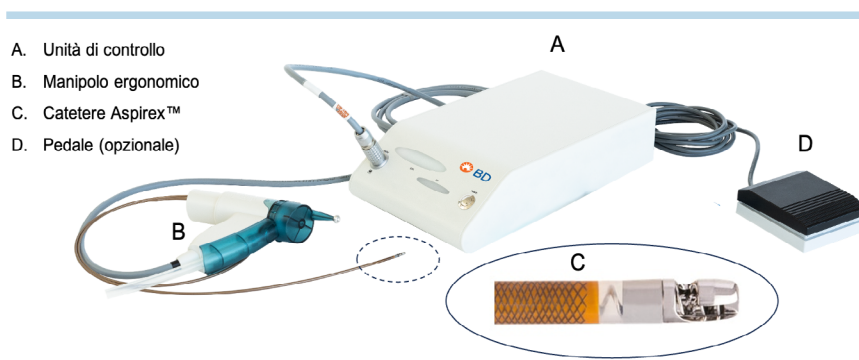


Figura 4. Sistema di frammentazione ed aspirazione del trombo Aspirex® (Straub Medical, Wangs, Svizzera). Catetere che combina la frammentazione automatica del trombo alla sua aspirazione.

Tabella 4. Studi scientifici pubblicati sull'utilizzo di sistemi di trombectomia transcateretere meccanica o trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni.

Trial	Autore	Anno	Dispositivo	Disegno	Popolazione arruolata	N. pazienti	Outcome
ULTIMA ⁷⁷	Kucher	2014	EkoSonic vs terapia anticoagulante (UFH)	Randomizzato	Rischio intermedio	59	Riduzione VD/VS da 1.28 ± 0.19 a 0.99 ± 0.17 in 24h nel braccio EkoSonic (superiorità rispetto a UFH)
SEATTLE I ⁷⁸	Piazza	2015	EkoSonic	Osservazionale	Rischio intermedio e alto	150	Riduzione VD/VS da 1.55 a 1.13 in 48h, PAPs da 51.4 a 36.9 mmHg in 48h
OPTALYSE PE ⁷⁹	Tapson	2018	EkoSonic	Randomizzato tra strategie di infusione	Rischio intermedio	101	Riduzione VD/VS in tutte le strategie
FLARE ⁸⁰	Tu	2019	FlowTriever	Osservazionale	Rischio intermedio	106	Riduzione VD/VS da 1.53 a 1.15 in 48h
FLASH ⁸¹	Toma	2020	FlowTriever	Osservazionale	Rischio intermedio e alto	800	Riduzione di 7.6 mmHg della PAPm intraprocedurale Riduzione VD/VS da 1.23 ± 0.36 a 0.98 ± 0.31 a 48h
EXTRACT-PE ⁸²	Sista	2021	Indigo	Osservazionale	Rischio intermedio	119	Riduzione VD/VS di 0.43 a 48h
SUNSET-sPE ⁸³	Avgerinos	2021	USCDT (EkoSonic) vs CDT (Cragg-McNamara o UniFuse)	Randomizzato	Rischio intermedio	81	Nessuna differenza in termini di riduzione di trombo Riduzione VD/VS da 1.54 ± 0.30 a 1.18 ± 0.34 per EkoSonic e da 1.69 ± 0.44 a 1.10 ± 0.34 nel gruppo CDT
FLAME ⁸⁴	Silver	2023	FlowTriever vs altre strategie (non-FlowTriever)	Osservazionale	Alto rischio	115	Endpoint primario composito* pari a 17% nel braccio FlowTriever vs 63.9% nel braccio di trattamento alternativo
PEERLESS ⁸⁵	Jaber	2024	FlowTriever vs qualsiasi CDT (inclusa USCDT)	Randomizzato	Rischio intermedio	550	Endpoint primario composito** significativamente meno frequente con FlowTriever vs CDT (win ratio 5.01, IC 95% 3.68-6.97; p<0.001)

CDT, trombolisi transcateretere; IC, intervallo di confidenza; PAPm, pressione arteriosa polmonare media; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; UFH, eparina non frazionata; USCDT, trattamento transcateretere assistito da ultrasuoni; VD/VS, rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro.

*Mortalità intraospedaliera per tutte le cause, switch a una diversa strategia di rimozione del trombo come bailout, deterioramento clinico, e sanguinamento maggiore.

**Mortalità per tutte le cause, emorragia intracranica, sanguinamento maggiore, deterioramento clinico e/o escalation a strategie di bailout e necessità di terapia intensiva post-procedurale e durata della degenza, valutati alla dimissione o a 7 giorni post-procedura.

Tabella 5. Dispositivi per trombectomia transcatetere.

	Pigtail	Cleaner	Aspirex	Indigo Cath 8/Lightning12	FlowTrierer	EkoSonic
Dimensioni (Fr)	6-7	6-7	6, 8, 10	8 o 12	16 – 20 – 24	5
Utilizzabile se controindicazione a trombolisi	Si	Si	Si	Si	Si	No
Effetto emodinamico	Intraoperatorio	Intraoperatorio	Intraoperatorio	Intraoperatorio	Intraoperatorio	6-12h
Mechanismo d'azione	Frammentazione	Frammentazione	Frammentazione e tromboaspirazione	Tromboaspirazione	Tromboaspirazione	Emissione di ultrasuoni e infusione di trombolitico
Possibile anemizzazione	No	No	Si	Si	Si	No

proccio, comune ad entrambi i dispositivi, è la possibilità di utilizzo in situazioni cliniche in cui è presente una controindicazione assoluta/relativa alla terapia trombolitica o anticoagulante, oltre che l'immediato effetto emodinamico intraoperatorio, fondamentale nei quadri ad alto rischio. I passaggi procedurali comuni ad entrambi i dispositivi sono descritti nella Tabella 6.

Il FlowTrierer® (Figura 5) è un sistema di tromboaspirazione manuale provvisto di tre cateteri di diametro crescente (16, 20 e 24Fr) in base al target del trattamento, ciascuno provvisto di una siringa da aspirazione da 60 ml, che funziona con il meccanismo del vacuum; a questi si può associare un secondo catetere provvisto di dischi autoespandibili in nitinolo o di una sorta di cestello a celle aperte che, nei casi in cui la sola tromboaspirazione manuale risulti inefficace o insufficiente nella ricanalizzazione del vaso, vengono rilasciati nel trombo e retratti all'interno del catetere portante per facilitare la frammentazione ed aspirazione del trombo stesso. L'approccio vascolare può essere "sheetless" o con introduttore, un approccio femorale può essere raccomandato, ma l'approccio giugulare è possibile in casi selezionati^{80,81}.

Dal punto di vista tecnico il catetere raggiunge il sito di aspirazione, quindi possono verificarsi diverse condizioni: 1) il materiale trombotico viene aspirato attraverso il catetere posizionato direttamente di fronte al trombo, in tale situazione la siringa si riempirà di materiale trombotico ed ematico; 2) l'aspirazione attraverso la siringa porta alla totale cavitazione ed è indicativa della cattura di abbondante materiale trombotico che non può essere aspirato attraverso il catetere. In tale situazione si deve anzitutto aspettare alcuni secondi, eventualmente ripetere la cavitazione con la siringa, così da essere certi che il materiale trombotico sia ben catturato nel catetere portante, quindi ricorrere alla rimozione del catetere stesso e dell'introduttore mantenendo la guida in posizione (tecnica "Lollipop"). 3) Infine, in casi di trombosi particolarmente datata e stratificata, può essere necessaria l'aspirazione mediante disco. Tale tecnica consiste nell'introduzione all'interno del catetere da aspirazione del secondo catetere provvisto di dischi in nitinolo (presenti in tre misure a seconda del sito anatomico) che, aperti all'interno del trombo, in seguito alla retrazione, ne consentono la cattura e la rimozione⁸⁶.

Vantaggio di questo dispositivo è l'alto calibro che permette l'aspirazione di trombosi anche stratificate di grosse dimensioni, mentre il limite è l'accesso vascolare di grosso calibro, l'eventuale ingombro sterico del catetere in VD ed il rischio di anemizzazione causata dallo scarso controllo dell'aspirazione stessa, anche se di recente è stato introdotto un sistema per filtrare e reinfondere il sangue aspirato (FlowSaver system). Il FlowTrierer è al momento l'unico dispositivo che ha dimostrato efficacia clinica in quadri ad alto rischio⁸⁴ (Tabelle 4 e 5, Figura 7).

I sistemi di tromboaspirazione meccanica continua comprendono il Catetere Indigo 8Fr ed il sistema Lightning 12Fr (a breve sarà disponibile una versione 16Fr) (Figura 6). Entrambi i dispositivi vengono introdotti a livello della porzione trombotica, quindi viene attivata una pompa di aspirazione meccanica la quale nella versione Lightning 12Fr è dotata di un sistema di riconoscimento pressorio che interrompe l'aspirazione qualora il catetere non sia a contatto con una superficie. Ulteriore dispositivo utilizzabile, in caso di trombosi di grosso volume, è una guida separatrice con un'ogiva in punta (Separator) che, opportunamente introdotta attraverso il catetere, consente la frammentazione del trombo e ne

Tabella 6. Step procedurali generali della trombectomia polmonare transcaterete.

Step	Descrizione
1	Preparazione, monitoraggio e stabilizzazione del paziente <ul style="list-style-type: none"> Raccolta consenso informato (se possibile) Monitoraggio parametri vitali (pressione invasiva, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, frequenza respiratoria) Valutazione necessità preventiva di supporto ECMO-VA
2	Planning pre-procedurale <ul style="list-style-type: none"> Studio delle immagini CTPA (localizzazione, distribuzione e quantità di tromboemboli) Ricerca trombosi residua asse iliaco, cava inferiore e/o flottante nelle cavità cardiache
3	Set up di sala, scelta e preparazione del dispositivo e dei materiali <ul style="list-style-type: none"> Valutare necessità di assistenza anestesiológica e presenza del perfusionista Preparazione dei materiali incluso il dispositivo di tromboaspirazione selezionato, nonché introduttori anche di ampio calibro, guide lunghe supportive, catetere pigtail e Swan-Ganz
4	Passaggi procedurali <ul style="list-style-type: none"> Reperimento accesso venoso femorale (meglio se ecoguidato) Somministrazione di eparina (ACT 250-300s) Registrazione pressione in AP Esecuzione angiopneumografia basale (20° LAO per la LPA and 20° RAO per la RPA) da utilizzare come memorie di lavoro Posizionare una guida supportiva lunga a punta soft (in genere guida Amplatz Superstiff 260 cm - 1 cm soft tip) più distalmente possibile nel vaso da trattare (in genere, in caso di embolie bilaterali, si consiglia di partire dal lato destro, che comporta un maggior impatto emodinamico) Avanzare il dispositivo di tromboaspirazione scelto (+/- introduttore) fino a ridosso del materiale trombotico da aspirare, utilizzando le angiografie basali come riferimento) Iniziare le manovre di aspirazione come da istruzioni per l'uso (sospendere il supporto ECMO durante le aspirazioni), in genere ritirando progressivamente il dispositivo aspirante Verificare la presenza di materiale aspirato nel catetere ed eseguire un lavaggio prima di ogni nuovo riutilizzo Dopo ogni aspirazione, valutare il risultato ottenuto (misurazione pressione in AP e controllo angiografico) Ripetere le stesse manovre nella stessa sede o in rami diversi della stessa arteria o di quella controlaterale, a seconda delle necessità
5	Valutazione finale <ul style="list-style-type: none"> Il successo procedurale si valuta più su criteri emodinamici (riduzione almeno del 30% della pressione media in AP e miglioramento dell'emodinamica globale e degli scambi emogasanalitici), che non sull'aspetto angiografico In base al dispositivo utilizzato ed all'eventuale possibilità di recupero e reinfusione di sangue, considerare comunque di non eccedere mai i 300-400 ml di perdite ematiche

ACT, tempo di coagulazione attivato; AP, arteria polmonare; CTPA, angio-tomografia computerizzata polmonare; ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; ECMO-VA, ossigenazione extracorporea a membrana veno-arteriosa; LAO, proiezione obliqua anteriore sinistra; LPA, arteria polmonare sinistra; RAO, proiezione obliqua anteriore destra; RPA, arteria polmonare destra.

facilita l'aspirazione⁸². Vantaggio di tale metodica è il facile raggiungimento anche in rami segmentari, o subsegmentari, la ridotta anemizzazione nella versione Lightning 12 Fr, mentre il limite può essere il calibro limitato che talora può essere meno performante in caso di trombosi massive prossimali dei rami principali (Tabelle 4 e 5, Figura 7).

Trombolisi loco-regionale

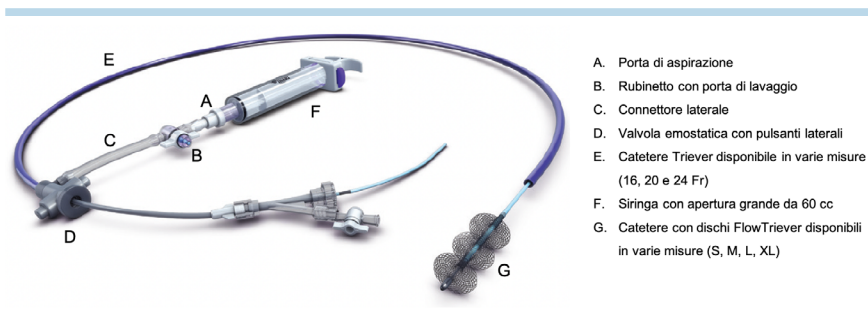
Consiste nell'infusione lenta di agente trombolitico tramite catetere direttamente a livello loco-regionale nelle arterie polmonari. Il razionale è quello di ridurre la dose totale di agente trombolitico (circa un quarto della dose somministrata per via sistemica) e di conseguenza il rischio emorragico, pur mantenendo un'efficacia terapeutica simile a quella della TS e superiore a quella della sola terapia anticoagulante^{87,88}. Esistono diversi protocolli di trattamento (da 1 a 8 mg di farmaco/polmone/2-8 h) e diverse modalità di infusione. Sono stati progettati cateteri dedicati a questo scopo con molteplici fori laterali distali, come Unifuse (Angiodynamics), Cragg-McNamara (Medtronic) e il sistema di infusione Fountain (Merit Medical).

Trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni

La trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni (*ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis*, USCDT) è una tecnica percutanea per la dissoluzione del trombo che combina l'azione di ultrasuoni ad alta frequenza con la fibrinolisi loco-regionale. Il "core" ad ultrasuoni genera un campo acustico in grado di accelerare la diffusione del farmaco fibrinolitico nella profondità del trombo mediante la disgregazione della fibrina per esporre i siti dei recettori del plasminogeno. Il sistema per USCDT (EKOS Endovascular System, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) (Figura 8) è composto da un'unità di controllo in grado di gestire due trattamenti simultaneamente, una interfaccia di connessione ed un catetere per infusione, all'interno del quale è integrato un nucleo che contiene trasduttori miniaturizzati in grado di emettere ultrasuoni. L'impiego della USCDT nel contesto dell'EP è supportato da crescenti evidenze scientifiche^{77-79,83}. Anche i dati provenienti dal mondo reale, raccolti nei registri REAL-PE (2259 pazienti sottoposti a USCDT vs trombectomia meccanica)⁸⁹ e KNOCKOUT PE (coorte retrospettiva di 991 pazienti, coorte prospettica di 489 pazienti), confermano l'efficacia e la sicurezza del trattamento con USCDT⁹⁰. Il vantaggio è rappresentato dalle piccole dimensioni (5Fr) e dalla necessità di una dose ridotta di agente trombolitico. Potenziale svantaggio è la non applicabilità in pazienti che comunque presentano controindicazioni assolute alla trombolisi e l'effetto emodinamico non immediato, ma che richiede alcune ore per estrinsecarsi (fino a 6-12 h), cosa che lo rende meno adatto al trattamento di pazienti con estrema instabilità emodinamica (Tabelle 4 e 5, Figura 7).

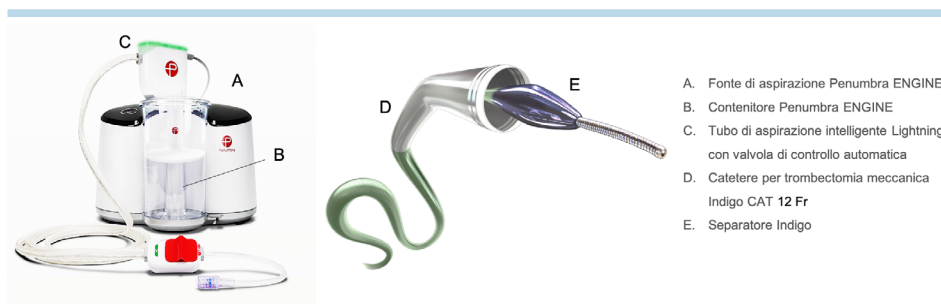
Embolectomia chirurgica

La procedura di embolectomia chirurgica viene eseguita in sternotomia mediana e circolazione extracorporea con cannulazione aorto-bicavale, spesso senza la necessità del clampaggio aortico e dell'arresto di circolo ipotermico. La procedura si esegue a cuore battente dopo aver circondato e chiuso il ritorno cavale. Si incide l'arteria polmonare principale longitudinalmente estendendosi leggermente verso il ramo principale sinistro. Il materiale trombotico viene quindi rimosso od aspirato meccanicamente, nel caso non si osser-



- A. Porta di aspirazione
- B. Rubinetto con porta di lavaggio
- C. Connettore laterale
- D. Valvola emostatica con pulsanti laterali
- E. Catetere Trierer disponibile in varie misure (16, 20 e 24 Fr)
- F. Siringa con apertura grande da 60 cc
- G. Catetere con dischi FlowTrierer disponibili in varie misure (S, M, L, XL)

Figura 5. Sistema di tromboaspirazione meccanica FlowTrierer® (Inari Medical, Irvine, CA, USA). Sistema di tromboaspirazione manuale provvisto di una siringa da aspirazione manuale che funziona con il meccanismo del vacuum; a questi si può associare un secondo catetere provvisto di dischi autoespandibili in nitinolo che possono in alcuni casi agevolare la rimozione del trombo e la ricanalizzazione del vaso.



- A. Fonte di aspirazione Penumbra ENGINE
- B. Contenitore Penumbra ENGINE
- C. Tubo di aspirazione intelligente Lightning con valvola di controllo automatica
- D. Catetere per trombectomia meccanica Indigo CAT 12 Fr
- E. Separatore Indigo

Figura 6. Sistema di tromboaspirazione meccanica continua automatica Indigo/Lightning (Penumbra, Alameda, CA, USA). Sistema di tromboaspirazione dotato di una pompa di aspirazione meccanica. Nella versione Lightning è presente un sistema di riconoscimento pressorio che interrompe l'aspirazione qualora il catetere non sia a contatto con una superficie. Anche questo kit è fornito di guida separatrice con un'ogiva in punta che può frammentare il trombo e facilitarne l'aspirazione.

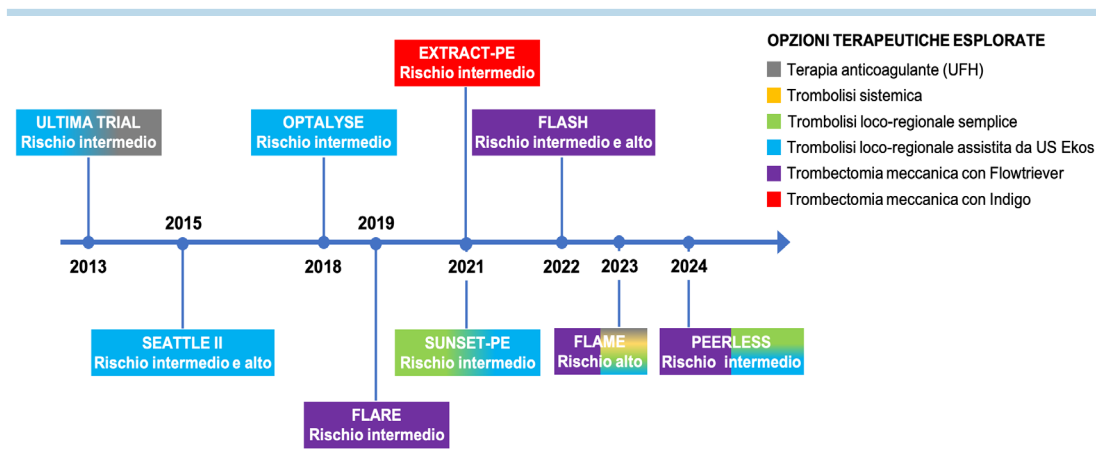


Figura 7. Timeline degli studi che hanno esplorato differenti metodiche di trombectomia transcatetere. Illustrazione grafica degli studi che, in un arco temporale di 10 anni, hanno esplorato diverse opzioni terapeutiche farmacologiche e transcatetere nei pazienti affetti da embolia polmonare a rischio intermedio e/o alto. UHF, eparina non frazionata.

vi una buona ripresa del refluo ematico dalla periferia polmonare secondario alla circolazione bronchiale si possono estendere le incisioni ai due rami principali destro (tra aorta e vena cava superiore) e sinistro al fine di aver visione delle diramazioni lobari e segmentali delle arterie polmonari e riuscire quindi a rimuovere i trombi posti più distalmente. Que-

sta rappresenta una procedura chirurgica con una morbilità e mortalità non trascurabili: il Surgical Pulmonary Embolectomy group riporta una mortalità chirurgica di circa il 12% che sale, nel caso di EP massive, al 23% contro il 9.1% delle submassive, con una morbilità maggiore complessiva di oltre il 40%^{91,92}. Tale procedura è pertanto riservata a casi molto

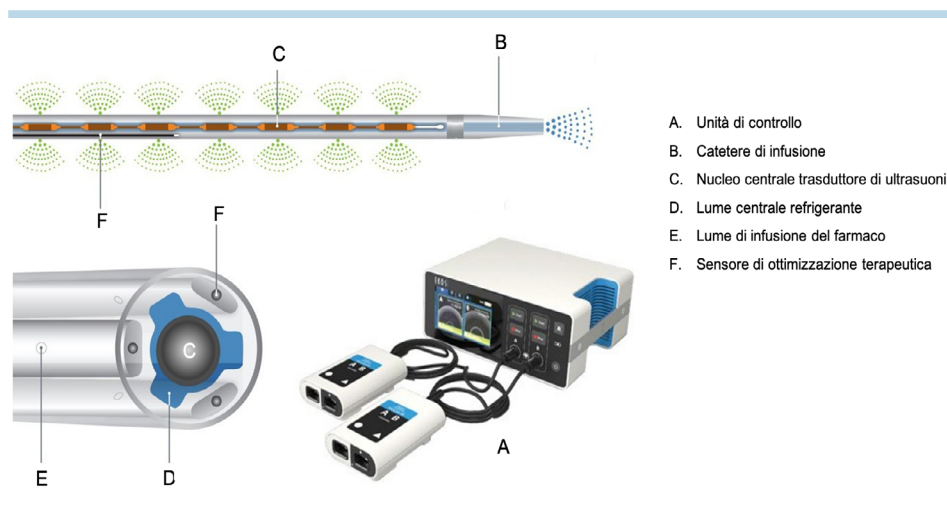


Figura 8. Sistema per trombolisi loco-regionale assistita da ultrasuoni EKOS Endovascular System (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA). Catetere che combina l'azione di ultrasuoni ad alta frequenza con la fibrinolisi loco-regionale per facilitare la dissoluzione del trombo che in questo caso non viene quindi aspirato.

selezionati, rappresentati principalmente da eventi embolici massivi e submassivi con severa instabilità emodinamico-respiratoria (shock o arresto cardiaco) non trattabili o non responsivi alla terapia trombolitica, presenza di un forame ovale pervio, trombo in transito nelle cavità cardiache destre e pazienti in gravidanza¹⁰. Recentemente uno studio riporta una sopravvivenza ospedaliera ad 1 anno rispettivamente del 93% e 91% in pazienti sottoposti ad embolectomia chirurgica con rischio intermedio e ad alto rischio con e senza arresto cardiocircolatorio. Tali risultati non si discostano da quelli della terapia trombolitica nella medesima categoria di rischio ma a fronte di una maggiore incidenza di ictus, reintervento a 30 giorni e ricorrenza a 5 anni nel gruppo trombolizzato⁹¹⁻⁹³.

L'IMPORTANZA DEL PULMONARY EMBOLISM RESPONSE TEAM

Nei pazienti con EP acuta, la scelta della migliore terapia farmacologica, associata o meno alle diverse strategie ripercussive, dovrebbe essere valutata caso per caso, in relazione al profilo di rischio e alle metodiche di imaging impiegate, tenendo conto che il timing gioca un ruolo prognostico determinante^{10,94,95}. Nella pratica clinica reale, solo una minoranza dei pazienti con EP riceve trattamenti più avanzati, spesso proprio a causa dell'assenza di un sistema di coordinamento moderno, dell'incapacità di rispondere rapidamente (problemi "sistemici"), nonché della mancata identificazione dei potenziali benefici, della carenza di dati randomizzati e del timore delle complicanze^{13,70}.

Il concetto di Pulmonary Embolism Response Team (PERT), un team multidisciplinare creato ad-hoc per i pazienti con EP severa, è emerso per la prima volta nel 2012 negli Stati Uniti, presso il Massachusetts General Hospital di Boston, acquisendo successivamente consenso nella comunità medica e diffondendosi in Europa e nel resto del mondo fino alla creazione, nel 2015, di un PERT Consortium internazionale. Con l'introduzione di un tale modello, si è osservato un consi-

derevole incremento di utilizzo di terapie ripercussive avanzate ed un impatto positivo sull'outcome clinico dei pazienti affetti da EP acuta⁹⁶⁻¹⁰⁰.

Le attuali linee guida europee per il management dei pazienti con EP ne raccomandano la costituzione (raccomandazione di classe IIaC)¹⁰. Il PERT raggruppa specialisti di diverse discipline (fra queste: medicina d'urgenza, anestesia e rianimazione, cardiologia, cardiologia interventistica, radiologia, pneumologia, cardiocirurgia/chirurgia toracica, angiologia, medicina interna, ematologia, le professioni sanitarie e altre, a seconda delle circostanze e delle risorse locali), tutti potenzialmente coinvolti nelle fasi diagnostiche e terapeutiche dei pazienti con EP, al fine di suggerire e mettere in atto, in tempi brevi, le strategie terapeutiche più appropriate^{101,102}. Da un punto di vista pratico, il PERT dovrebbe essere convocabile in emergenza, anche eventualmente in modalità virtuale (servizio 24/7), per consentire l'inizio di terapie appropriate e personalizzate entro 60 min dalla diagnosi, o fino a 90 min se è necessario il trasferimento verso un centro che abbia disponibilità di terapie transcateretere. I pazienti clinicamente più complessi, che potrebbero avvantaggiarsi del giudizio del PERT e di terapie percutanee transcateretere più avanzate, sono quelli emodinamicamente instabili che non rispondono alla terapia trombolitica, o verso la quale esiste controindicazione assoluta, come pure quelli a rischio intermedio-alto che presentano un rapido deterioramento delle condizioni emodinamiche, o che non ricevono miglioramento dalla terapia anticoagulante, come dettagliato nel prossimo paragrafo (vedi scenari clinici)^{94,95}.

Infine, oltre che nella fase acuta, il PERT può rivelarsi utile anche nel follow-up, individualizzando la durata della terapia anticoagulante, valutando la necessità di posizionamento e rimozione di un filtro cavale e, infine, per il monitoraggio dei pazienti che potrebbero sviluppare ipertensione polmonare tromboembolica cronica. Le indicazioni ad impianto di filtro cavale includono la presenza di controindicazioni alla terapia anticoagulante o la recidiva di EP nonostante un'adeguata anticoagulazione.

ALGORITMI DI TRATTAMENTO NEI DIFFERENTI SCENARI CLINICI, INDICAZIONI ALL'ATTIVAZIONE DEL PERT, ALLE TERAPIE RIPERFUSIVE TRANSCATETERE E PROTOCOLLI DI ESCALATION THERAPY

Allo stato dell'arte, la terapia farmacologica rappresenta il fondamento della terapia dell'EP. Differentemente, in nessuna delle classi di rischio (basso, intermedio o alto) le terapie ripersive transcatetere sono da considerarsi attualmente la prima scelta terapeutica. Tuttavia, esse vanno comunque rapidamente considerate da parte del PERT in caso di controindicazione o fallimento delle terapie farmacologiche standard (Figura 9). Inoltre, nei pazienti che vengono ritenuti ad elevato rischio operatorio per embolectomia chirurgica o che rifiutano l'opzione chirurgica, le terapie transcatetere possono rappresentare una valida alternativa, nonostante l'assenza di evidenze randomizzate nei confronti della chirurgia¹⁰.

Gli algoritmi di trattamento sono differenziati a seconda del contesto clinico, come illustrato in Figura 9. In particolare:

- 1) *EP a basso rischio*: indicato avvio immediato di terapia anticoagulante secondo gli schemi riportati in letteratura e accennati al paragrafo "Terapia anticoagulante iniziale" (Figura 9).
- 2) *EP a rischio intermedio*: procedere con flow-chart decisionale riportata in Figura 9. Per la definizione di peggioramento clinico o fallimento della terapia anticoagulante consultare la Tabella 2^{10,94}.
- 3) *EP ad alto rischio*: procedere secondo la flow-chart decisionale riportata in Figura 9. Per la definizione di fallimento della TS e per le controindicazioni alla trombolisi stessa, consultare rispettivamente le Tabelle 2 e 3^{10,94}.

È tuttavia da riconoscere come vi sia un'importante area di incertezza proprio relativamente alla definizione di fallimento (*failure*) del trattamento (sia esso ripersivo o con sola terapia anticoagulante), ai parametri da monitorare e a quale intervallo temporale vada valutato rispetto all'inizio del trattamento stesso. Si suggerisce in genere una valutazione multiparametrica, che combini segni fisiologici/vitali (livello di coscienza, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione arteriosa di ossigeno), segni di ipoperfusione d'organo (es. diuresi), necessità di trattamenti rescue di emergenza (rianimazione cardiopolmonare, ECMO, catecolamine), nonché indici laboratoristici (livello di lattati sierici, troponina e NT-proBNP) e strumentali (disfunzione del VD).

Gli scenari clinici tipici in cui è fondamentale l'attivazione del PERT e/o uno stretto monitoraggio del paziente per consentire una rapida ed opportuna escalation a tali strategie ripersive avanzate sono i seguenti, evidenziati con linee rosse tratteggiate in Figura 9:

- 1) *SCENARIO 1: Paziente ad alto rischio con controindicazione assoluta o relativa alla TS*. Vedi Tabella 3 per le controindicazioni alla TS. In questa categoria di pazienti, il PERT deve attentamente valutare fra l'opzione di tromboectomia chirurgica o transcatetere tenendo in considerazione il rischio operatorio del paziente e le competenze degli operatori del centro.
- 2) *SCENARIO 2: Paziente ad alto rischio con failure della TS*. L'efficacia della TS va valutata precocemente, in genere entro 2-4h dalla stessa. Vista la stretta finestra temporale, si consiglia un pre-allertamento del PERT all'inizio della trombolisi stessa, in modo da garantire interventi rescue tempe-

stivi in caso di failure (anche in questo caso la scelta fra opzione transcatetere e chirurgica deve considerare il rischio operatorio del paziente, in particolare quello emorragico vista appunto la recente trombolisi, nonché l'esperienza del centro). Per failure della TS si intende un peggioramento clinico o un mancato miglioramento di un paziente già catalogato ad alto rischio (Tabella 2), quindi ad esempio:

- a) un paziente con ipotensione persistente che evolve verso lo shock ostruttivo o verso l'arresto cardiaco,
 - b) un paziente che mantiene anche dopo la trombolisi uno o più fra i seguenti criteri:
 - pressione arteriosa omerale <90 mmHg,
 - frequenza cardiaca >100 bpm,
 - Saturazione <90% in ossigeno-terapia (con qualsiasi interfaccia disponibile),
 - frequenza respiratoria >20 atti/min e dispnea severa (VAS/Borg scale ≥5);
 - c) almeno un criterio laboratoristico/strumentale fra i seguenti:
 - costante aumento della troponina e/o di NT-proBNP e/o dei lattati¹⁰³,
 - mancato miglioramento della disfunzione del VD all'ecocardiografia transtoracica o alla CTPA,
 - assenza di miglioramento dell'ostruzione vascolare polmonare alla CTPA di controllo.
- 3) *SCENARIO 3: Paziente inizialmente classificato a rischio intermedio-alto con scadimento clinico ed emodinamico o failure della terapia anticoagulante (assenza di miglioramento)*. Anche in questo caso il paziente va strettamente monitorato e si deve tempestivamente considerare una escalation ad una terapia ripersiva avanzata in tutti i casi in cui il paziente sviluppi una instabilità emodinamica e quindi passi da una classe di rischio intermedio ad una classe di rischio alto. Inoltre l'escalation va considerata anche in caso di mancato miglioramento clinico (e/o strumentale). L'efficacia della terapia anticoagulante va valutata in una finestra temporale meno stringente, in genere dopo 24-48 h (Tabella 2)^{10,94}. I criteri anche in questo caso non sono codificati in maniera precisa ma i parametri sono gli stessi ed includono i predetti segni vitali nonché i criteri laboratoristici e strumentali (vedi punto 2). Alcuni score possono aiutare nella valutazione clinica di questi pazienti (ad esempio il National Early Warning Score 2 - NEWS2; <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>), ma non vi sono raccomandazioni specifiche al riguardo^{94,95,104}. La gestione di questo specifico scenario clinico è complessa. Ancora una volta il ruolo del PERT è fondamentale nella scelta della strategia più appropriata fra trombolisi rescue, procedure transcatetere o chirurgiche. In queste circostanze di rischio intermedio-alto, alla luce delle scarse evidenze a favore della TS¹⁷ e delle invece crescenti evidenze a favore dell'utilizzo di sistemi transcatetere per migliorare l'outcome e ridurre il rischio di sanguinamenti¹⁰⁵, si suggerisce, in base anche all'esperienza del centro, una bassa soglia nell'utilizzo di tali strategie percutanee (tromboectomia meccanica o trombolisi loco-regionale - se non controindicata - assistita o meno da ultrasuoni) specie in casi selezionati (ad esempio elevato thrombus burden, trombo in transito, shock normotensivo)^{106,107}. Evidenze scientifiche randomizzate recentemente pubblicate suggeriscono che nei pazienti con EP a rischio intermedio e senza controin-

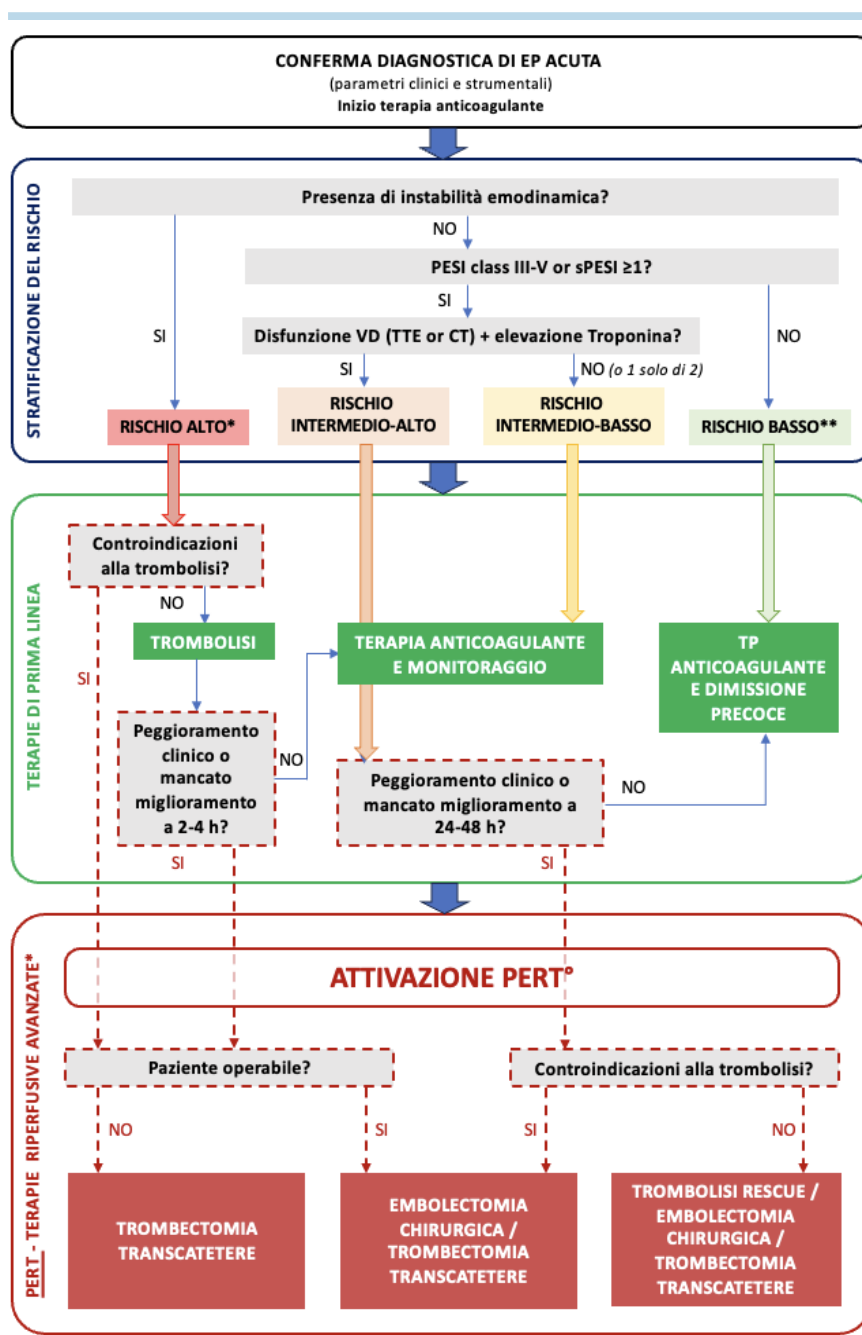


Figura 9. Algoritmo di trattamento per embolia polmonare (EP) secondo le attuali linee guida europee. Questo schema riassume le varie fasi di gestione del paziente con EP. Dopo la conferma diagnostica, è importante procedere alla stratificazione del rischio del paziente per guidare le scelte terapeutiche iniziali. Lo schema ricorda la necessità di monitorare l'efficacia delle terapie di prima linea per ricorrere tempestivamente, se necessario, ad una escalation verso terapie riperfusive avanzate. Il ruolo del Pulmonary Embolism Response Team (PERT) in tale algoritmo decisionale è fondamentale. I tre scenari clinici principali che possono convergere verso terapie transcateretere sono descritti nel rispettivo paragrafo ed evidenziati dai percorsi tratteggiati in rosso nello schema (controindicazione alla trombolisi, fallimento della trombolisi, fallimento della terapia anticoagulante). La scelta del PERT fra le opzioni terapeutiche avanzate disponibili deve sempre considerare il profilo di rischio del paziente, nonché l'esperienza del centro nell'utilizzo delle varie metodiche.

CT, tomografia computerizzata; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI, versione semplificata del Pulmonary Embolism Severity Index; TP, terapia; TTE, ecocardiografia transtoracica; VD, ventricolo destro.

*Nel paziente a rischio alto o comunque nel paziente che converge verso strategie riperfusive invasive, bisogna sempre esplorare la necessità eventuale di un supporto meccanico al circolo.

**Il rischio basso implica anche assenza di disfunzione del VD e di alterazioni della troponina.

°Nel caso di pazienti sottoposti a trombolisi si suggerisce un pre-allertamento del PERT ad inizio trombolisi, vista la ristretta finestra temporale di valutazione dell'efficacia della stessa.

dicazioni assolute al trombolitico, una strategia basata sulla trombectomia meccanica con sistemi di ampio calibro (FlowTriever) possa garantire un minor tasso di deterioramento clinico e/o necessità di escalation ad altre strategie di bailout e una minor necessità di terapia intensiva post-procedurale, rispetto alla trombolisi loco-regionale (assistita o meno da ultrasuoni), senza differenze invece in termini di mortalità o sanguinamenti⁸⁵.

Oltre ai sopraelencati scenari clinici che sono i più frequenti, esistono altre situazioni in cui il PERT, dopo aver escluso la *futilità*, può indirizzare verso l'utilizzo di tecniche transcatertere. Un esempio sono i pazienti con controindicazione assoluta alla terapia anticoagulante nei quali potrebbe avere indicazione una trombectomia meccanica associata a successivo posizionamento di filtro cavale.

PERCORSI INTEGRATI INTRAOSPEDALIERI, MODELLI OPERATIVI, LOGISTICA E PROSPETTIVE PER UN EP NETWORK

Considerate le peculiarità che possono contraddistinguere ogni singola realtà sanitaria, è fondamentale elaborare un chiaro protocollo operativo per ciascun centro, standardizzando e definendo chiaramente i componenti del PERT così come i percorsi di attivazione e le modalità operative calzanti alla realtà ospedaliera di riferimento (percorso diagnostico-terapeutico assistenziale). Questo protocollo di percorsi ospedalieri integrati multidisciplinari è progettato per semplificare la diagnosi e standardizzare la gestione dell'EP, migliorando la comunicazione e la collaborazione tra varie specialità mediche^{101,102}. È cruciale identificare un coordinatore del PERT che sia sempre disponibile (modalità 24/7) per organizzare rapidamente la discussione dei casi clinici, anche eventualmente per via telematica, e giungere ad una decisione terapeutica nel minor tempo possibile. Un completo percorso integrato in ospedale del PERT coinvolge una valutazione rapida e una stratificazione del rischio del paziente, una consulenza multidisciplinare e la scelta del trattamento individualizzato ottimale in base al profilo di rischio del paziente

e alle risorse disponibili. I percorsi integrati intraospedalieri dovrebbero prevedere anche un percorso ambulatoriale dedicato per la gestione del follow-up di questi pazienti, per ottimizzare modalità e durata del trattamento anticoagulante a lungo termine, valutare la potenziale necessità di un filtro cavale inferiore e monitorare e trattare l'eventuale insorgenza di ipertensione polmonare tromboembolica cronica. L'estensione del PERT oltre i confini intraospedalieri, attraverso la costituzione di un network provinciale/regionale, facilitando dunque il trasferimento dei pazienti tra le diverse realtà ospedaliere (secondo il modello Hub & Spoke attualmente già in essere sul territorio nazionale per la gestione dell'infarto miocardico acuto STEMI), potrebbe ulteriormente favorire l'accesso alle terapie più avanzate, senza ritardi, razionalizzando risorse e know-how¹⁰⁸ (Figura 10).

L'espansione di questo approccio in una rete più ampia ha il potenziale per migliorare ulteriormente l'assistenza ai pazienti, riguardo ad altri aspetti come, ad esempio:

- integrazione della telemedicina e consulenze remote: per migliorare l'accessibilità dell'esperienza del PERT, specialmente nelle aree sottoservite, e ridurre i ritardi nell'assistenza;
- collaborazione regionale (modello Hub & Spoke): per migliorare l'allocazione delle risorse e facilitare il trasferimento dei pazienti per cure specializzate quando necessario;
- condivisione dei dati e ricerca: per centralizzare la raccolta dati, consentendo ricerche su larga scala e iniziative di miglioramento della qualità;
- educazione dei pazienti: per garantire che gli individui a rischio di EP siano consapevoli dei sintomi e cerchino tempestivamente assistenza medica;
- protocolli standardizzati: per promuovere un'assistenza uniforme e basata sull'evidenza.

PROSPETTIVE FUTURE E TRIAL IN CORSO

La letteratura disponibile sul trattamento transcatertere dell'EP acuta è relativamente recente e riguarda sia dispositivi da trombectomia percutanea propriamente detta, sia dispositivi da trombolisi loco-regionale, più o meno assistita da ultrasuoni (USCDT).

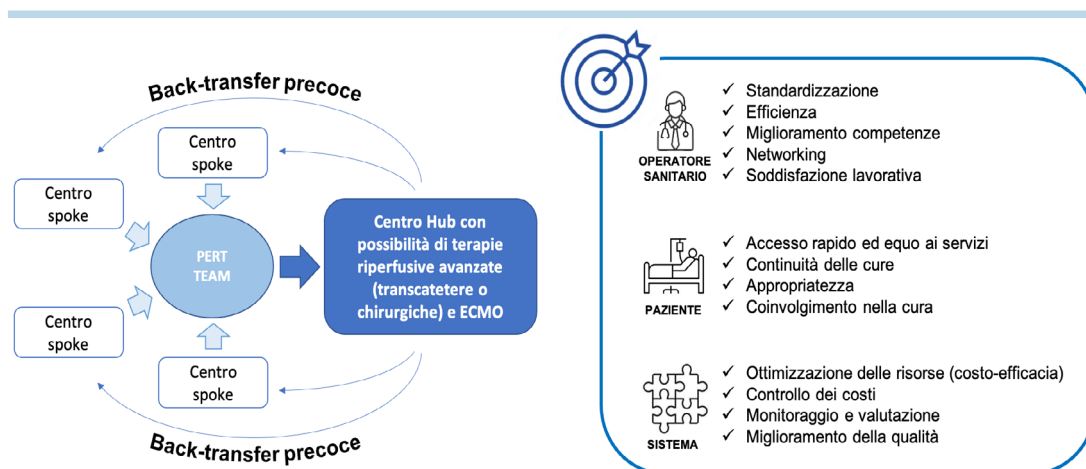


Figura 10. Percorsi integrati extraospedalieri. La stesura di percorsi integrati non solo intra- ma anche extraospedalieri per la gestione dei pazienti affetti da embolia polmonare ha numerosi potenziali vantaggi dal punto di vista degli operatori sanitari, dei pazienti e anche dell'intero sistema organizzativo, come illustrato nella figura. ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; PERT, Pulmonary Embolism Response Team.

Tabella 7. Studi clinici randomizzati in fase di arruolamento che esplorano il ruolo delle terapie transcaterete nel trattamento dell'embolia polmonare acuta.

Studio	Dispositivo	Tipologia di studio	Popolazione arruolata	N. pazienti	Endpoint di efficacia	Endpoint di sicurezza
BETULA (NCT03854266)	Trombolisi transcaterete con Uni-Fuse	Randomizzato (trombolisi transcaterete a bassa dose vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	60	VD/VS, perfusione polmonare, durata dell'ospedalizzazione	Mortalità intraospedaliera, recidive di tromboembolismo, sanguinamenti
NCT05612854	Frammentazione del trombo, aspirazione con Indigo e trombolisi transcaterete a discrezione dell'operatore	Randomizzato (terapie transcaterete vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	200	VD/VS, TAPSE, riduzione del trombo	MACE
PE-TRACT (NCT05591118)	Trombectomia meccanica o trombolisi transcaterete a discrezione dell'operatore	Randomizzato (terapie transcaterete vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	500	Consumo di ossigeno, classe funzionale NYHA	Sanguinamenti maggiori (classificazione ISTH), deterioramento emodinamico
HI-PEITHO (NCT04790370)	EKOS	Randomizzato (USCDT vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	406 (studio con disegno adattativo)	Mortalità EP-relata, recidive di tromboembolismo, deterioramento emodinamico	Sanguinamenti maggiori (classificazione ISTH e GUSTO), mortalità per tutte le cause
STRATIFY (NCT04088292)	EKOS	Randomizzato (USCDT vs TS a bassa dose vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	210	Riduzione del Miller score	Sanguinamenti (classificazione TIMI), durata dell'ospedalizzazione, mortalità per tutte le cause
PEERLESS II (NCT06055920)	FlowTriever	Randomizzato (trombectomia meccanica con FlowTriever vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	1200	Deterioramento emodinamico, riospedalizzazione per tutte le cause, terapie di bailout	Mortalità per tutte le cause, sanguinamenti maggiori (classificazione BARC)
PRAGUE-26 (NCT05493163)	Trombolisi transcaterete	Randomizzato (trombolisi transcaterete vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	558	Mortalità EP-relata, deterioramento emodinamico	Mortalità per tutte le cause, sanguinamenti
STORM-PE (NCT05684796)	Indigo Lightning	Randomizzato (trombectomia meccanica con Indigo vs terapia anticoagulante)	EP a rischio intermedio-alto	100	VD/VS, mortalità EP-relata, classe funzionale NYHA, qualità di vita	Mortalità per tutte le cause, sanguinamenti maggiori, deterioramento emodinamico

BARC, Bleeding Academic Research Consortium; EP, embolia polmonare; GUSTO, Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; NYHA, New York Heart Association; TAPSE, escursione sistolica del piano anulare tricuspide; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; TS, trombolisi sistemica; USCDT, trattamento transcaterete assistito da ultrasuoni; VD/VS, rapporto ventricolo destro/Ventricolo sinistro.

Tabella 8. Messaggi chiave di consenso che vedono concordi gli esperti coinvolti nella stesura di questo position paper societario sul trattamento dell'embolia polmonare acuta mediante utilizzo di tecniche transcateretere.

- 1 È cruciale aumentare la consapevolezza tra il personale sanitario riguardo alla standardizzazione della diagnosi e del trattamento precoce ed efficace dell'EP.
- 2 I pazienti con EP ad alto rischio dovrebbero essere indirizzati verso centri **Hub** dotati di sistemi avanzati di assistenza extracorporea al circolo (**ECMO**).
- 3 È essenziale che i centri Hub facilitino la formazione di un Team di Risposta all'EP (**PERT**) disponibile 24/7 e la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (**PDTA**) dedicati, nel rispetto dei criteri di **appropriatezza e standardizzazione**, che garantiscano l'inizio di terapie appropriate e personalizzate entro 60 min dalla diagnosi, o fino a 90 min se è necessaria la centralizzazione del paziente.
- 4 Le Aziende Sanitarie dovrebbero istituire una rete dedicata all'EP basata sul modello Hub & Spoke per garantire un accesso equo alle cure.
- 5 I centri Hub devono essere attrezzati con **dispositivi di trombectomia transcateretere** dando la priorità a quelli basati su semplice aspirazione meccanica, in modo da poter essere utilizzati in caso di controindicazione assoluta alla trombolisi. L'obiettivo terapeutico deve essere la stabilizzazione emodinamica del paziente, che si può ottenere anche con solo una parziale riduzione del burden trombotico.
- 6 Tutti gli operatori coinvolti nel servizio di **pronta disponibilità** dei centri Hub identificati devono acquisire le **competenze** per l'utilizzo dei dispositivi di trombectomia transcateretere in dotazione nei loro rispettivi laboratori. Un servizio di tutoraggio anche a distanza è auspicabile per i primi 10 casi.
- 7 Anche se non ci sono ancora evidenze definitive di superiorità derivanti da studi randomizzati, l'esperienza clinica e la valutazione dei rischi e dei benefici suggeriscono di adottare una **bassa soglia e timing precisi** per l'uso di strategie ripersive transcateretere, poiché tali strategie sono sensibili al tempo e possono essere cruciali in determinati **scenari clinici**. Questi scenari includono i casi in cui la trombolisi è controindicata, in cui la trombolisi ha fallito e in cui la terapia anticoagulante è insufficiente.
- 8 Relativamente al punto precedente, si raccomanda uno **stretto monitoraggio** dei pazienti inizialmente avviati a trombolisi (2-4 h) o terapia anticoagulante (24-48 h), con tempestivo pre-allertamento del PERT, al fine di riconoscere precocemente i casi di fallimento della terapia farmacologica di prima linea e consentire una **rapida escalation** successiva.
- 9 La procedura di **trombectomia polmonare chirurgica** dovrebbe essere riservata a casi altamente selezionati e a centri con esperienza riconosciuta.
- 10 È auspicabile a livello locale ed anche nazionale una capillare **raccolta dati** relativamente ai pazienti candidati a procedure di trombectomia transcateretere. Il trattamento di pazienti al di fuori delle indicazioni riconosciute dovrebbe essere limitato all'interno di **protocolli di studio e ricerca scientifica**.

ECMO, ossigenazione extracorporea a membrana; EP, embolia polmonare; PERT, Pulmonary Embolism Response Team.

Oltre a dati retrospettivi, sono disponibili registri prospettici e studi randomizzati prevalentemente con endpoint surrogati a breve termine quali il miglioramento dei parametri emodinamici, ecocardiografici o angiografici post-procedurali, indicatori di mortalità precoce nei pazienti con EP a rischio alto e intermedio-alto. Appare quindi evidente la necessità di disporre di dati di letteratura più solidi che emergano da più ampi studi randomizzati di confronto con l'attuale "standard of care" e che prevedano endpoint clinici "hard". Il recente studio PEERLESS rappresenta un progresso in questa direzione, confrontando due strategie transcateretere nei pazienti a rischio intermedio utilizzando un endpoint composito che integra anche misure cliniche significative⁸⁵. I principali studi clinici randomizzati attualmente in corso di arruolamento sono riassunti nella Tabella 7. Si tratta di studi in aperto che confrontano diversi trattamenti transcateretere tra loro o con la terapia farmacologica (terapia anticoagulante o TS). Alcuni di questi studi, oltre a comprendere endpoint surrogati, includono endpoint di mortalità EP-relata e di mortalità per tutte le cause che, se raggiunti, potrebbero tradursi in un'estensione delle indicazioni al trattamento transcateretere attualmente riconosciute dalle linee guida internazionali.

CONCLUSIONI

La stesura e pubblicazione del presente documento di posizione da parte di esperti identificati dalla nostra Società Scientifica SICI-GISE rappresenta un importante passo avanti nella standardizzazione e nell'ottimizzazione della gestione dei pazienti affetti da EP sul territorio nazionale. Attraverso un'analisi approfondita dei dati epidemiologici, delle opzioni di cura disponibili, incluse soprattutto quelle moderne transcateretere, e dell'importanza del coinvolgimento del PERT, questo documento fornisce linee guida chiare e basate sull'evidenza per garantire un trattamento uniforme e di alta qualità in tutta Italia (Tabella 8). Questo documento sarà inoltre un utile strumento a supporto della stesura di percorsi diagnostico-terapeutici che calino i comuni concetti generali nelle realtà organizzative locali. Il suo valore risiede nel promuovere l'appropriatezza, la qualità e l'omogeneità delle cure in caso di EP, facilitando l'accesso ai migliori standard clinici e contribuendo così a una migliore gestione e outcome favorevoli per i pazienti affetti da tale patologia. La Società Scientifica SICI-GISE si sta già adoperando per la raccolta dei dati di attività relativamente a tali procedure nei vari laboratori di Emodinamica italiani e si potrà fare promotrice in un prossimo futuro di un registro più dettagliato per la valutazione e condivisione degli outcome.

RIASSUNTO

L'embolia polmonare (EP) è comunemente trattata, come prima scelta, con terapia farmacologica, mentre le terapie ripersive avanzate (transcateretere o chirurgiche) sono considerate solo in casi di controindicazioni o fallimento delle terapie standard. Gli algoritmi di trattamento variano a seconda del rischio del paziente, con pazienti a rischio intermedio o alto che potenzialmente richiedono valutazione per tali terapie ripersive avanzate. Scenari critici, come controindicazioni alla trombolisi sistemica o fallimento delle terapie farmacologiche, richiedono l'attivazione di team multidisciplinari (PERT) e un'escalation terapeutica tempestiva. I percorsi integrati intraospedalieri e l'estensione del PERT a livello provinciale/regionale sono raccomandati per migliorare l'accesso alle terapie avanzate e promuovere una gestione uniforme dell'EP.

Sono necessari studi clinici randomizzati più ampi per valutare l'efficacia delle terapie transcateretere rispetto agli standard attuali. In conclusione, un approccio multidisciplinare e standardizzato, supportato da linee guida basate sull'evidenza, è essenziale per ottimizzare la gestione dell'EP e migliorare gli outcome clinici. La Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE) con

questo position paper societario si propone di promuovere tale standardizzazione a livello nazionale, garantendo appropriatezza ed equità di cure ai pazienti, oltre a incentivare ulteriore ricerca scientifica e formazione.

Parole chiave. Alto rischio; Embolia polmonare; Protocolli; Rete integrata; Trombectomia transcateretere; Trombolisi.

BIBLIOGRAFIA

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
- Lehnert P, Lange T, Möller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118:539-46.
- Payne JG, Tagalakis V, Wu C, Lazo-Langner A; CanVECTOR Network. Current estimates of the incidence of acute venous thromboembolic disease in Canada: a meta-analysis. *Thromb Res* 2021;197:8-12.
- Roach REJ, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation* 2014;129:51-6.
- Deitelzweig SB, Lin J, Johnson BH, Schulman KL. Venous thromboembolism in the US: does race matter? *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:133-8.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1636-61.
- Hooper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;2:573-82.
- Casazza F, Becattini C, Bongarzone A, et al. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb Res* 2012;130:847-52.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
- Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-14.
- Stein PD, Matta F, Hughes PG, Hughes MJ. Nineteen-year trends in mortality of patients hospitalized in the United States with high-risk pulmonary embolism. *Am J Med* 2021;134:1260-4.
- Beyer SE, Shanafelt C, Pinto DS, et al. Utilization and outcomes of thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a nationwide cohort study. *Chest* 2020;157:645-53.
- Sedhom R, Megaly M, Elbadawi A, et al. Contemporary national trends and outcomes of pulmonary embolism in the United States. *Am J Cardiol* 2022;176:132-8.
- Stein PD, Matta F. Pulmonary embolism in elderly patients. *Am J Med* 2014;127:348-50.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
- Finocchiaro S, Mauro MS, Rochira C, et al. Percutaneous interventions for pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2024;20:e408-24.
- Göttinger F, Lauder L, Sharp ASP, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:670-84.
- Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;49:1700275.
- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:700-6.
- Germini F, Zarabi S, Eventov M, Turcotte M, Li M, de Wit K. Pulmonary embolism prevalence among emergency department cohorts: A systematic review and meta-analysis by country of study. *J Thromb Haemost* 2021;19:173-85.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. 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;83:416-20.
- West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007;100:763-9.
- Yazdani M, Lau CT, Lempel JK, et al. Historical evolution of imaging techniques for the evaluation of pulmonary embolism. *Radiographics* 2015;35:1245-62.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-7.
- Abdelwahab HW, Arafa S, Bondok K, Batouty N, Bakeer M. Relationship between clot burden in pulmonary computed tomography angiography and different parameters of right cardiac dysfunction in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc J Afr* 2020;31:21-4.
- Zantonelli G, Cozzi D, Bindi A, et al. Acute pulmonary embolism: prognostic role of computed tomography pulmonary angiography (CTPA). *Tomography* 2022;8:529-39.
- Jervan Ø, Dhayyat A, Gleditsch J, et al. Demographic, clinical, and echocardiographic factors associated with residual perfusion defects beyond six months after pulmonary embolism. *Thromb Res* 2023;229:7-14.
- Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1415-20.
- Wittram C, Maher MM, Yoo AJ, Kalra MK, Shepard JAO, McCloud TC. CT angiography of pulmonary embolism: diagnostic criteria and causes of misdiagnosis. *Radiographics* 2004;24:1219-38.
- Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100:943-8.
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-6.
- 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.
- 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;147:1043-62.

- 36.** Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-9.
- 37.** 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.
- 38.** Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.
- 39.** Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-63.
- 40.** Côté B, Jiménez D, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;50:1701611.
- 41.** George E, Kumamaru KK, Ghosh N, et al. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging* 2014;29:W7-12.
- 42.** 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;44:327-34.
- 43.** Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
- 44.** Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. 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;124:2716-24.
- 45.** Lam T, Nagappa M, Wong J, Singh M, Wong D, Chung F. Continuous pulse oximetry and capnography monitoring for postoperative respiratory depression and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2017;125:2019-29.
- 46.** Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52.
- 47.** Ambrosino N, Serradori M. Determining the cause of dyspnoea: linguistic and biological descriptors. *Chron Respir Dis* 2006;3:117-22.
- 48.** Demoule A, Decavele M, Antonelli M, et al. Dyspnoea in acutely ill mechanically

ventilated adult patients: an ERS/ESICM statement. *Eur Respir J* 2024;63:2300347.

- 49.** Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:747-55.
- 50.** Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. 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;18:226-41.
- 51.** Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-30.
- 52.** 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;60:132-5.
- 53.** Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:130-6.
- 54.** Lyhne MD, Dragsbaek SJ, Hansen JV, Schultz JG, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan, milrinone, and dobutamine in experimental acute pulmonary embolism. *Pulm Circ* 2021;11:20458940211022977.
- 55.** Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35:1948-54.
- 56.** Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015;30:611-6.
- 57.** Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010381.
- 58.** Meneveau N, Guillon B, Planquette B, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018;39:4196-204.
- 59.** Gajkowski EF, Herrera G, Hatton L, Velia Antonini M, Vercaemst L, Cooley E. ELSO Guidelines for adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation circuits. *ASAIO J* 2022;68:133-52.
- 60.** Goldberg JB, Spevack DM, Ahsan S, et al. Survival and right ventricular function after surgical management of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:903-11.
- 61.** Goldberg JB, Giri J, Kobayashi T, et al. Surgical management and mechanical circulatory support in high-risk pulmonary embolisms: historical context, current status, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e628-47.

62. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism. *Chest* 2010;137:254-62.

- 63.** Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. 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;20:520-6.
- 64.** 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;111:273-7.
- 65.** Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
- 66.** Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. 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;12:459-68.
- 67.** Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:e82-6.
- 68.** Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129:1043-50.
- 69.** Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012;125:465-70.
- 70.** Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522-9.
- 71.** Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 2018;269:327-33.
- 72.** Schmitz-Rode T, Günther RW, Neuberburg J, Geuting B, Biesterfeld S. The diagnosis and fragmentation therapy of acute massive pulmonary embolism with a rotatable pigtail catheter: experimental studies. *Rofo* 1995;163:437-42.
- 73.** Schmitz-Rode T, Janssens U, Schild HH, Basche S, Hanrath P, Günther RW. Fragmentation of massive pulmonary embolism using a pigtail rotation catheter. *Chest* 1998;114:1427-36.
- 74.** Roik M, Pruszczyk P, Klok FA, Barco S, Jermakow M, Dudek D. Current use of catheter directed treatment of acute PE in Europe: results of survey of EAPCI and ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Func-

tion [abstract]. *Eur Heart J* 2021;42(Suppl 1):ehab724.1927.

75. Barjaktarevic I, Friedman O, Ishak C, Sista AK. Catheter-directed clot fragmentation using the Cleaner™ device in a patient presenting with massive pulmonary embolism. *J Radiol Case Rep* 2014;8:30-6.

76. Bayiz H, Dumantepe M, Teymen B, Uyar I. Percutaneous aspiration thrombectomy in treatment of massive pulmonary embolism. *Heart, Lung Circ* 2015;24:46-54.

77. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-86.

78. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. 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;8:1382-92.

79. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. 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;11:1401-10.

80. Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:859-69.

81. Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism. *EuroIntervention* 2023;18:1201-12.

82. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, et al. Indigo aspiration system for treatment of pulmonary embolism: results of the EXTRACT-PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:319-29.

83. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al. Randomized trial comparing standard versus ultrasound-assisted thrombolysis for submassive pulmonary embolism: the SUNSET sPE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1364-73.

84. Silver MJ, Gibson CM, Giri J, et al. Outcomes in high-risk pulmonary embolism patients undergoing FlowTriever mechanical thrombectomy or other contemporary therapies: results from the FLAME study. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16:e013406.

85. Jaber WA, Gonsalves CF, Stortecky S, et al.; PEERLESS Committees and Investigators. Large-bore mechanical thrombectomy versus catheter-directed thrombolysis in the management of intermediate-risk pulmonary embolism: primary results of the PEERLESS randomized controlled trial. *Circulation* 2024 Oct 29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072364 [Epub ahead of print].

86. Toma C, Khandhar S, Zalewski AM,

D'Auria SJ, Tu TM, Jaber WA. Percutaneous thrombectomy in patients with massive and very high-risk submassive acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020;96:1465-70.

87. Planer D, Yanko S, Matok I, et al. Catheter-directed thrombolysis compared with systemic thrombolysis and anticoagulation in patients with intermediate- or high-risk pulmonary embolism: systematic review and network meta-analysis. *CMAJ* 2023;195:E833-43.

88. Ismayl M, Machanahalli Balakrishna A, Aboeata A, et al. Meta-analysis comparing catheter-directed thrombolysis versus systemic anticoagulation alone for submassive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2022;178:154-62.

89. Monteleone P, Ahern R, Banerjee S, et al. Modern treatment of pulmonary embolism (USCDT vs MT): results from a real-world, big data analysis (REAL-PE). *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2024;3:101192.

90. Sterling KM, Goldhaber SZ, Sharp ASP, et al. Prospective multicenter international registry of ultrasound-facilitated catheter-directed thrombolysis in intermediate-high and high-risk pulmonary embolism (KNOCCOUT PE). *Circ Cardiovasc Interv* 2024;17:e013448.

91. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multi-institutional study. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1498-502.

92. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, et al. 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.

93. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current management of acute pulmonary embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2020;26:65-71.

94. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention* 2022;18:e623-38.

95. Kopeć G, Araszkievicz A, Kurzyna M, et al. Role of catheter-directed therapies in the treatment of acute pulmonary embolism. Expert opinion of the Polish PERT Initiative, Working Group on Pulmonary Circulation, Association of Cardiovascular Interventions, and Association of Intensive Cardiac Care of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol* 2023;81:423-40.

96. Provias T, Duzdzinski DM, Jaff MR, et al. The Massachusetts General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with

massive and submassive pulmonary embolism. *Hosp Pract* (1995) 2014;42:31-7.

97. Chaudhury P, Gadre SK, Schneider E, et al. Impact of multidisciplinary pulmonary embolism response team availability on management and outcomes. *Am J Cardiol* 2019;124:1465-9.

98. Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019;47:31-40.

99. Pietrasik A, Gąsecka A, Kurzyna P, et al. Characteristics and outcomes of patients consulted by a multidisciplinary pulmonary embolism response team: 5-year experience. *J Clin Med* 2022;11:3812.

100. Kabrheh C, Rosovsky R, Channick R, et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team: initial 30-month experience with a novel approach to delivery of care to patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Chest* 2016;150:384-93.

101. Araszkievicz A, Kurzyna M, Kopeć G, et al. Expert opinion on the creating and operating of the regional Pulmonary Embolism Response Teams (PERT). Polish PERT Initiative. *Cardiol J* 2019;26:623-32.

102. Porres-Aguilar M, Rosovsky RP, Rivera-Lebron BN, et al. Pulmonary embolism response teams: Changing the paradigm in the care for acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2022;20:2457-64.

103. Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013;61:330-8.

104. Gerry S, Bonnici T, Birks J, et al. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: systematic review and critical appraisal of methodology. *BMJ* 2020;369:m1501.

105. Iannaccone M, Franchini L, Russo F, et al. Mortality across treatment strategies in intermediate-to-high risk pulmonary embolism in the modern era: a meta-analysis of observational studies and RCTs. *Int J Cardiol* 2023;387:131127.

106. Bangalore S, Horowitz JM, Beam D, et al. Prevalence and predictors of cardiogenic shock in intermediate-risk pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:958-72.

107. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Aharrar K, et al. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1076029619853037.

108. Andò G, Pelliccia F, Saia F, et al. Management of high and intermediate-high risk pulmonary embolism: a position paper of the Interventional Cardiology Working Group of the Italian Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2024;400:131694.