

Tromboembolia polmonare (Parte II): l'approccio terapeutico alla fase acuta

Therapeutic approach to acute pulmonary thromboembolism

Cesare de Gregorio (1), Gaetano Morabito (1), Maria Catena Sardo (2), Giuseppe Calcaterra (3).

(1) UOC di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico G. Martino, Messina.

(2) UOC di Cardiologia, Clinica Torina, Palermo.

(3) UO di Cardiologia, Ospedale "Aiuto Materno", AUSL 6 Palermo.

In questo articolo gli autori sintetizzano le attuali conoscenze sul moderno approccio terapeutico della tromboembolia polmonare acuta, facendo seguito al precedente articolo sulla fisiopatologia e diagnosi della malattia.

L'articolo si basa sulle attuali linee-guida, e propone alcuni spunti di riflessione su nuovi farmaci che possono essere impiegati nelle forme acute e qualche accenno alle tecniche interventistiche e chirurgiche.

In this article, the authors deal with the modern therapeutic approaches to acute pulmonary thromboembolism, based on current guidelines. Treatment with thrombolysis, unfractionated and low molecular weight heparin, fondaparinux, interventional and surgical procedures are discussed.

(It.J. Practice cardiol. 1/2010) – <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

Il trattamento tempestivo ed appropriato della fase acuta rappresenta un momento cruciale nel percorso clinico-diagnostico dei pazienti con trombo-embolia polmonare (TEP). Nonostante le linee-guida forniscono elementi clinici di grande utilità, non sempre tali prescrizioni trovano un'adeguata applicabilità sul piano pratico.

In questa breve rassegna verranno affrontati sinteticamente gli elementi cruciali del moderno approccio terapeutico.

Terapia di supporto alla funzione ventricolare

Il supporto alla funzione ventricolare destra appare uno degli steps fondamentali nel trattamento acuto dei pazienti con TEP severa. Diversamente da quanto dimostrato nei pazienti con infarto del ventricolo

destro, l'espansione rapida del volume plasmatico circolante può peggiorare la funzione ventricolare, mediante meccanismi riflessi che deprimono la funzione ventricolare (1,2).

I dati dello studio internazionale ICOPER indicano un tasso di mortalità del 52% a 90 giorni nei pazienti con shock o ipotensione (definita come PAS < 90 mmHg o una caduta della PAS di almeno 40 mmHg per 15 minuti), rispetto al 15% in quelli emodinamicamente poco compromessi (3,4).

Sincope, ischemia ventricolare sinistra e arresto cardiaco sono possibili conseguenze della bassa portata sistemica secondaria all'ipoafflusso polmonare (2).

Si comprendono quindi i numerosi tentativi compiuti soprattutto nell'ultimo decennio al fine di individuare farmaci che meglio possano supportare la funzione ventricolare destra in fase acuta.

L'isoproterenolo pur dotato di spiccato effetto inotropo positivo, induce anche

Key words:
pulmonary thromboembolism, deep venous thrombosis, venous thromboembolism, pulmonary hypertension, anticoagulant treatment

© 2009 ANCE
Ricevuto il 10/12/2008
accettato il 13/02/2009

Corresponding author:

PROF. CESARE DE GREGORIO
AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA DI MESSINA.
VIA CONSOLARE VALERIA,
MESSINA
E-MAIL:
CESAREDEGREGORIO@TISCALI.IT

vasodilatazione polmonare e sistemica, effetti che possono rivelarsi deleteri in caso di shock o ipotensione. L'ipotensione, come già accennato, può portare alla riduzione della perfusione miocardica e quindi anche ad ischemia acuta del ventricolo sinistro (5).

La norepinefrina (noradrenalina) e l'epinefrina (adrenalina) migliorano la funzione ventricolare tramite un effetto inotropo positivo, incrementando anche la perfusione coronarica e la pressione arteriosa sistemica, in relazione al dosaggio somministrato.

L'epinefrina (dose media 0,001 mg/kg/min) (5), a differenza della norepinefrina, non provoca vasodilatazione periferica, e quindi può risultare più indicata nei pazienti affetti da TEP e shock (2,6).

In un piccolo studio condotto su 10 pazienti con TEP acuta associata a basso indice cardiaco, ma normale pressione arteriosa sistemica, è stato osservato un aumento del 35% dell'indice cardiaco dopo somministrazione endovenosa di dobutamina, senza significativo incremento dei parametri emodinamici. L'uso dei farmaci inotropi, come la dobutamina, ma anche la dopamina, può essere considerato utile nei pazienti con TEP e basso indice cardiaco.

Tuttavia, l'aumento dell'indice cardiaco al di sopra di valori fisiologici può aggravare il rapporto ventilazione-perfusione, a causa di una ridistribuzione del flusso dai territori ischemici a quelli normoperfusi (7,8).

Secondo dati ottenuti da piccoli studi clinici, l'inhalazione di ossido nitrico può migliorare lo status emodinamico e lo scambio di gas (2).

Dati sperimentali indicano che il levosimendan migliora la funzione sistolica ventricolare destra e la pressione polmonare, a seguito della induzione combinata di un effetto vasodilatatore polmonare e coronarico. Il farmaco è un sensibilizzante i canali del calcio, sviluppato di recente per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. I suoi effetti inotropi positivi so-

no legati al potenziamento del legame tra il calcio ionico e la troponina C, oltre che ad un effetto di apertura dei canali del potassio nelle cellule muscolari lisce, entrambi fondamentalmente dovuti al metabolita attivo OR-1896, che permane in circolo per diversi giorni (fino a 14) dopo una somministrazione infusionale di 24 ore (9,10).

La ventilazione meccanica nella TEP acuta si rende necessaria solo occasionalmente. La somministrazione di ossigeno dovrebbe però essere limitata al minimo indispensabile ed è importante che si realizzi un controllo ottimale della temperatura corporea e dell'eventuale stato di agitazione psico-motoria.

Bisogna ricorrere alla ventilazione meccanica solo se il lavoro respiratorio è effettivamente eccessivo, in quanto essa ha effetti negativi sul ritorno venoso e sulla funzione ventricolare destra, specie in pazienti con embolia massiva (2).

Terapia fibrinolitica

La fibrinolisi rappresenta la terapia di elezione nei pazienti con TEP ad alto rischio emodinamico (Figura 1). Trials randomizzati, infatti, hanno dimostrato che in molti casi la terapia risolve rapidamente il quadro clinico, con buoni risultati in termini di sopravvivenza sia nel breve che nel medio e lungo termine (2,11).

Tra i farmaci fibrinolitici che trovano indicazione nella TEP massiva, ricordiamo l'attivatore tissutale ricombinante del plasminogeno (rtPA), l'urochinasi e la streptochinasi, utilizzabili secondo i protocolli riportati in Tabella I.

Uno studio clinico condotto nel 2003 in Francia su 249 pazienti sottoposti a terapia trombolitica per TEP acuta, ha dimostrato un decorso intra-ospedaliero privo di eventi clinici e collaterali rilevanti nei 2/3 dei casi. Nell'80% si era notato un recupero della funzione ventricolare destra nelle 48 ore successive al trat-

Farmaco	Bolo		Infusione	
	Dose	Durata	dose	durata
rtPA				
Protocollo standard	ND	ND	100 mg	2 h
Protocollo accelerato			0.6 mg/kg (max 50 mg)	15 min
Urochinasi				
Protocollo standard	4.400 UI/kg	10 min	4.400 UI/kg	12-24 h
Protocollo accelerato			3.000.000 UI	2 h
Streptochinasi				
Protocollo standard	250.000 UI	30 min	100.000 UI/kg	12-24 h
Protocollo accelerato			1.500.000 UI	2 h

Tabella I: Terapia trombolitica nei pazienti con TEP ad alto rischio clinico

	RISCHIO CLINICO		
	Basso	Intermedio	Alto
O2 (se ipossia)			I - C
Trombolisi (se ipotensione o shock)		IIb - C	I - A
Eparina sodica		I - C	I - A
EBPM - Fondaparinux	I - A	I - A	
Marcata idratazione			III - B
Vasocostrittori (se persiste ipotensione o shock)			I - C
Dopamina / Dobutamina			IIa - B
Embolectomia (se trombolisi inefficace o controindicata)			I - C
Disostruzione meccanica (in alternativa alla chirurgia, se trombolisi inefficace o controindicata)			IIb - C

Figura 1: Indicazioni terapeutiche nella TEP con relativi livelli di evidenza scientifica.

tamento. La presenza di embolia massiva, l'instabilità emodinamica all'esordio, la persistenza di movimento paradosso del setto interventricolare e l'inserzione di un filtro venoso cavale sono risultati predittori di cattiva prognosi intra-ospedaliera. Dei 227 pazienti dimessi dopo l'evento acuto, il 92% sopravviveva ad 1 anno, il 79% a 3, ed il 56% a 10 anni. L'età >75 anni, la persistenza di malattia ostruttiva coinvolgente oltre il 30% dell'albero arterioso polmonare, ed il cancro risultavano predittori di mortalità a lungo termine (11).

Per quanto riguarda il confronto di efficacia tra diversi agenti trombolitici, lo studio Urokinase Streptokinase Pulmonary Embolism Trial (USPET) ha documentato una sostanziale sovrapposizione tra Urokinasi e Streptochinasi, quando somministrati nell'arco di un periodo di 12-24 h (Tabella I, protocollo standard).

In uno studio europeo randomizzato (12), la somministrazione di 100 mg di rtPA in 2 h, confrontata al trattamento convenzionale di con Urokinasi, ha portato ad un più rapido miglioramento emodinamico ed angiografico durante al fase della somministrazione infusionale, ma senza sostanziale beneficio aggiuntivo alle 24 ore.

La modalità di infusione intra-arteriosa polmonare non sembra invece abbia dimostrato benefici maggiori rispetto all'infusione venosa (13).

Altri studi hanno verificato l'efficacia dei trattamenti fibrinolitici accelerati rispetto ai relativi protocolli standard. Il BAPE Group (14) ha dimostrato che l'infusione di rtPA al dosaggio di 0.6 mg/kg in 15 minuti (sino ad una dose massima di 50 mg) non ha indotto significativi vantaggi in termini emodinamici e clinici rispetto al protocollo standard, ma ha fatto registrare una lieve diminuzione degli effetti collaterali di tipo emorragico.

Nel complesso, circa il 90% dei pazienti a medio-alto rischio emodinamico risulta essere responder

alla terapia trombolitica (miglioramento dei parametri funzionali del ventricolo destro e di quelli clinici) entro le prime 36 h dall'esordio sintomatologico. Il maggior vantaggio della fibrinolisi è stato osservato quando la terapia inizia entro 48 h dall'esordio clinico, ma può ancora essere utile in pazienti che hanno avuto sintomi per 6-14 giorni. Tuttavia, va sempre considerato il concreto rischio di sanguinamento maggiore, pari al 13% circa dei casi trattati, con un 2% circa di emorragie intracraniche e fatali (2).

La terapia trombolitica, eventualmente anche in associazione all'eparina infusionale, è comunque il trattamento di prima scelta nei pazienti con alta probabilità (vedi score di Wells e/o Ginevra) di TEP ad elevato rischio clinico (complicata da shock cardiogeno, ipotensione arteriosa persistente, ipoperfusione periferica, infarto miocardio, ecc), con le medesime controindicazioni assolute e relative già note per i pazienti con infarto miocardio acuto (2,3,15,16).

Le linee-guida attuali ne sconsigliano invece l'impiego nei pazienti a medio rischio clinico, se non in casi selezionati, valutando volta per volta la possibilità di sanguinamenti maggiori. Mentre vi è controindicazione assoluta in pazienti con bassa probabilità di TEP e/o a basso rischio clinico (2).

Terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante rappresenta il trattamento farmacologico iniziale di quasi tutti i pazienti con TEP sospetta o accertata. L'infusione di eparina sodica (non frazionata) è una terapia pressoché obbligatoria nella fase di attacco della TEP nei pazienti a medio o elevato rischio clinico, nei quali - però - si può anche decidere di procedere con la terapia fibrinolitica, secondo le indicazioni sopra considerate. E' necessario, quindi, considerare attentamente il rischio emorragico se si decide di abbinare i due trattamenti, ricordando che l'eparina sodica non dovrebbe essere somministrata contemporaneamente alla streptochinasi o all'urokinasi (a pieno dosaggio) (16-19).

Nella tabella II sono riportate le dosi e la posologia delle varie tipologie di terapia eparinica nella fase acuta della TEP.

L'eparina a basso peso molecolare o il fondaparinux dovrebbero invece essere somministrati già al sospetto clinico di TEP a basso o medio rischio clinico, ed in profilassi nei pazienti con malattia venosa cronica degli arti inferiori sottoposti a chirurgia maggiore.

L'efficacia terapeutica dell'eparina non frazionata va verificata attraverso il dosaggio del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT). Il range tera-

peutico ottimale è 1.5–2.5 il valore normale, ovvero 45–75 sec. Il primo dosaggio andrebbe effettuato a 4–6 ore dall'inizio dell'infusione, e quindi ogni 3 ore per effettuare gli aggiustamenti posologici. Da un punto di vista pratico, questi aggiustamenti si ottengono con minime variazioni del dosaggio (2 o 4 U/Kg). Solo se l'aPTT dovesse superare i 90 sec (o il sangue risultasse non coagulabile), occorre interrompere l'infusione per 1 ora e riprendere con una dose inferiore di 3–4 U/Kg.

Non vi è invece ampio consenso sulla necessità di monitorare l'attività anticoagulante delle eparine fracionate (la dose deve essere determinata in funzione del peso corporeo), anche se è stato proposto il dosaggio dell'attività anti-Xa per avere indicazioni utili circa la mono (range 1.0–2.0 UI/ml) o la doppia somministrazione giornaliera (range 0.6–1.0 UI/ml) (18,19).

Il fondaparinux è un inibitore selettivo del fattore Xa e della trombina. Tale composto è identico alla struttura sequenziale pentasaccaridica dell'eparina, ma alcune peculiarità lo rendono altamente affine all'antitrombina. Questo legame ha dimostrato di inibire il fattore Xa in misura di circa 300 volte più delle eparine tradizionali, tanto che il suo impiego, ini-

zialmente riservato al trattamento della trombosi venosa profonda, si sta estendendo con buoni risultati anche alla TEP con basso-medio rischio clinico. Rispetto alle eparine a basso peso molecolare, i dosaggi sono unicamente dipendenti dal peso corporeo (Tabella II), e la somministrazione è unica nelle 24 ore (20,21).

Sia le eparine a basso peso molecolare che il fondaparinux dovrebbero essere somministrate per almeno 5 giorni a dosaggio terapeutico, e quindi embriate con anti-coagulanti orali (warfarin) a regime (INR 2.5–3.5) per altri 2–3 giorni, con possibilità di prolungare quest'ultimo trattamento nel medio periodo per la prevenzione delle recidive. Le eparine a basso peso molecolare o il fondaparinux possono rappresentare valide alternative agli inibitori della vitamina K, nel lungo termine, in pazienti neoplastici (22).

Nella Figura 2 proponiamo un schema semplificato del trattamento fondamentale della TEP acuta.

Embolectomia percutanea

Le attuali tecniche chirurgiche consentono di effettuare una embolectomia polmonare qualora la terapia medica non abbia dato i risultati previsti, in pazienti in cui la trombolisi è assolutamente controindicata o sono prevedibili manovre di RCP, in quelli con forame ovale pervio o con trombi intracardiaci (2,23,24).

L'embolectomia percutanea con catetere di Greenfield è stata introdotta nel 1969 e resta l'unico dispositivo approvato dalla FDA. Questa tipo di procedura necessita di personale esperto, ed è eseguibile solo su vasi di calibro medio. Non sono trascurabili, tuttavia, alcune complicanze quali la lacerazione del vaso di accesso (solitamente la vena femorale), la perforazione di strutture cardiache, ed ovviamente le reazioni al mezzo di contrasto. L'embolectomia con frammentazione del coagulo risulta una valida alternativa alla chirurgia tradizionale ed alla terapia fibrinolitica solo in pazienti ad alto rischio (23,24).

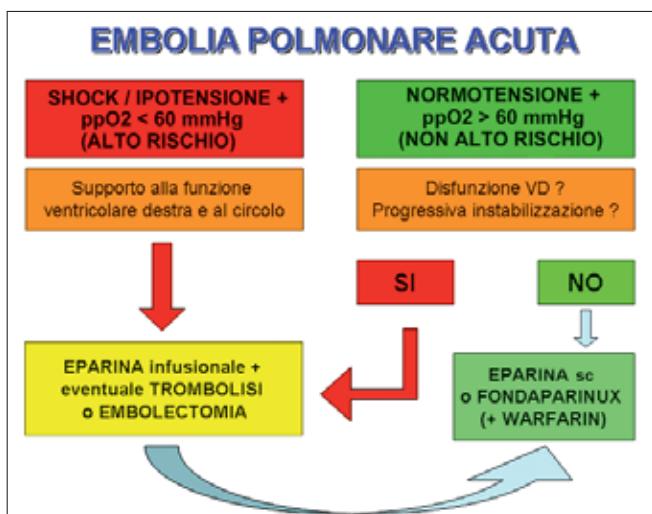


Figura 2: Proposta di una flow-chart semplificata per il trattamento della TEP acuta.

	Dose	Modalità	Posologia	Inizio trattamento
EPARINA SODICA	80 U/Kg	Bolo EV	In base all'efficacia	Dal sospetto*
	18 U/Kg	Infusione		
ENOXEPARINA	1 mg/kg	SC	Ogni 12 h	Dal sospetto*
NADROPARINA	90 U/Kg	SC	Ogni 12 h	Dal sospetto*
FONDAPARINUX	5 mg (< 50 kg)	SC	Ogni 24 h	Dal sospetto*
	7.5 mg (50-100 kg)			
	10 mg (>100 kg)			

* L'eparina infusionale o a basso pm dovrebbe essere somministrata già al sospetto di TEP, e la scelta tra le due tipologie è dettata dal rischio clinico (vedi testo).

Tabella II: Terapia anticoagulante nei pazienti con TEP

Embolectomia Chirurgia

Il ruolo della terapia chirurgica della TEP acuta è stata fortemente ridimensionata grazie ai trattamenti precedentemente riportati. Restano indicazioni peculiari: le gravi condizioni emodinamiche, poco sensibili alla terapia di supporto; l'impossibilità di avviare una terapia fibrinolitica; la scarsa risposta clinica ed emodinamica a quest'ultima. Il trattamento chirurgico è comunque gravato da elevata mortalità (variabile tra il 5% e il 50%, in base alle tecniche impiegate per effettuare la diagnosi anatomica dell'occlusione vascolare, il tipo di procedura impiegata, e le tecniche di assistenza cardiocircolatoria e respiratoria post-chirurgiche) (2,25).

Filtri cavali

L'interruzione della vena cava inferiore per prevenire la TEP da emboli a partenza venosa profonda risale a poco più della metà del 1800, da una intuizione dallo scienziato Trouseau, ma solo 100 anni dopo sono stati sviluppati i primi sistemi percutanei.

I moderni devices vanno posti in sede iuxtagrenale o più alta, anche in base alla localizzazione esatta del trombo. I filtri possono complicarsi con fenomeni trombotici, anche in corso di terapia anticoagulante, fino all'occlusione (circa il 20% dei pazienti a 5 anni, il 30% a 9 anni). Alcuni gruppi hanno proposto di impiegare filtri cavali solo per un breve periodo di tempo (2 settimane), per limitare la fase critica del tromboembolismo e contemporaneamente iniziare la profilassi anticoagulante. Tuttavia, spesso, vengono lasciati in situ per un periodo molto più prolungato, per cui le complicatezze sono frequenti (26,27).

Non c'è, comunque, ancora accordo sull'efficacia dei filtri cavali, neanche in quei pazienti dove si dimostrano trombi flottanti. L'indicazione più comune è nei casi in cui non è possibile attuare né un regime anticoagulante né trombolitico, nelle donne in gravidanza ad elevato rischio di TEP, e nei pazienti con emorragia cerebrale (2,26-28).

Conclusioni

Anche se l'occorrenza di una TEP emodinamicamente grave può apparire improbabile nella pratica medica del territorio, i casi a basso e medio rischio clinico sono invece abbastanza frequenti, specie nei pazienti anziani e debilitati, costretti alla lungodegenza. In questo articolo sono state sottolineate le principali indicazioni terapeutiche e comportamentali, mediate dalle linee-guida attuali e da recenti studi della letteratura, bagaglio professionale po-

tenzialmente utile anche nella cardiologia extraospedaliera.

Bibliografia

- 1) Cavalli G, de Gregorio C, Nicosia S, et al. Utilità dell'ecocardiografia Color Doppler nella valutazione della compromissione funzionale del ventricolo destro infarto: contributo casistico. *Cardiovasc Imag* 2000; 2(5): 241-244.
- 2) Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart Journal* 2008; 29: 2276-2315.
- 3) Goldhaber SZ, Visani L. The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 1995; 108(2): 302-304.
- 4) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.
- 5) Boulain T, Lanotte R, Legras A, et al. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104: 300-302.
- 6) Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111(1): 218-224.
- 7) Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13(12): 1009-1012.
- 8) Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1): 130-136.
- 9) Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: a new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure. *Curr Pharm Des* 2005; 11(4): 435-455.
- 10) Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007; 35(8): 1948-1954.
- 11) Meneveau N, Ming LP, Séronde MF, et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 2003; 24(15): 1447-1454.
- 12) Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(2): 239-245.
- 13) Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77(2): 353-360.
- 14) Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994; 106(3): 718-724.
- 15) de Gregorio C, Morabito G, Sardo MC, Calcaterra G. Tromboembolia polmonare acuta (I parte): dal sospetto clinico alla diagnosi. *G Ital Cardiol Pratica* 2009; 8(1): 6-12.

- 16) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671–719.
- 17) Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–1050.
- 18) Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight The use of low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials *Ann Int Med* 2004; 140: 175–183.
- 19) Hull RD. Treatment of pulmonary embolism: The use of low-molecular-weight heparin in the inpatient and outpatient settings. *Thromb Haemost* 2008; 99(3): 502–510.
- 20) Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2004; 140(11): 867–873.
- 21) Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1695–1702.
- 22) Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of LMW heparin, and Coumadin derivates on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2123–2129.
- 23) Goldhaber SZ. Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J Thromb Haemost* 2009; 7(1s): 322–327.
- 24) Skaf E, Beemath A, Siddiqui T, et al. Catheter-tip embolectomy in the management of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2007; 99: 415–420.
- 25) Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(5): 1018–1023.
- 26) PREPIC: Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416–422.
- 27) Kaufman JA, Kinney TB, Streiff MB, et al. Guidelines for the use of retrievable and convertible vena cava filters: report from the Society of Interventional Radiology multidisciplinary consensus conference. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 449–459.
- 28) Hoppe H. Optional vena cava filters: indications, management, and results. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(24): 395–402.