

lek. Bartosz Karolak

**Identyfikacja pacjentów z ostrą zatorowością płucną bardzo niskiego
ryzyka z wykorzystaniem oceny klinicznej oraz stężenia biomarkerów**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Michał Ciurzyński

Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii z Centrum Diagnostyki i Leczenia Żylnej
Choroby Zakrzepowo Zatorowej



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025

Słowa kluczowe: ostra zatorowość płucna, stratyfikacja ryzyka, sPESI, troponina, NT-proBNP, echokardiografia

Keywords: acute pulmonary embolism, risk stratification, sPESI, troponin, NT-proBNP, echocardiography

Pracę dedykuję mojemu Tacie

Spis treści

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	6
2. Wykaz stosowanych skrótów	7
3. Streszczenie w języku polskim.....	9
4. Streszczenie w języku angielskim (Summary).....	12
5. Wprowadzenie.....	14
5.1 Epidemiologia.....	14
5.2. Czynniki ryzyka.....	16
5.3. Patofizjologia.....	21
5.4. Obraz kliniczny.....	24
5.5. Ocena ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego zgonu.....	25
5.5.1 Ocena kliniczna.....	25
5.5.2 Ocena biomarkerów	28
5.5.3 Badania obrazowe	34
5.5.4 Strategia całościowej stratyfikacji ryzyka.....	36
6. Uzasadnienie wyboru tematu pracy i połączenia przedstawionych publikacji w cykl.....	38
7. Założenia i cel pracy.....	39
8. Kopie opublikowanych prac.....	40
8.1 Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism.....	40
8.2 Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study	50
9. Podsumowanie wyników i wnioski.....	57
9.1 Podsumowanie wyników	57
9.2 Implikacje kliniczne i kierunki dalszych badań.....	58
9.3 Ograniczenia pracy	58
9.4 Wnioski.....	59
10. Opinia Komisji Bioetycznej	60
11. Oświadczenia współautorów opublikowanych prac	61
12. Piśmiennictwo	83

Spis tabel

Tabela 1. Czynniki ryzyka DVT

Tabela 2. Oryginalny i uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej
(Pulmonary Embolism Severity Index)

Tabela 3. Kryteria Hestia

Tabela 4. Klasyfikacja ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego
(wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego) zgonu

1. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

1. Bartosz Karolak, Michał Ciurzyński, Marta Skowrońska, Katarzyna Kurnicka, Magdalena Pływaczewska, Aleksandra Furdyna, Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz, Barbara Lichodziejewska, Szymon Pacho, Michał Machowski, Piotr Bienias, Małgorzata Wiśniewska, Marek Gołębiowski, Piotr Pruszczyk, **„Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism”**, Journal of Clinical Medicine, 2023;12(4):1276. doi: 10.3390/jcm12041276. IF 3; punkty MNiSW 140
2. Bartosz Karolak, Marta Skowrońska, Michał Machowski, Olga Dzikowska-Diduch, Piotr Bienias, Martyna Kuryła, Małgorzata Wiśniewska, Marek Gołębiowski, Piotr Pruszczyk, Michał Ciurzyński, **„Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study”**, Advances in Clinical and Experimental Medicine, 2024 Online ahead of print. doi: 10.17219/acem/187187. IF 2,1; punkty MNiSW 70

2. Wykaz stosowanych skrótów

APE	ostra zatorowość płucna (ang. <i>acute pulmonary embolism</i>)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
CO	rzut serca (ang. <i>cardiac output</i>)
cTnI	sercowa troponina I (ang. <i>cardiac troponin I</i>)
cTnT	sercowa troponina T (ang. <i>cardiac troponin T</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTPA	angiografia płucna metodą tomografii komputerowej (ang. <i>computed tomography pulmonary angiography</i>)
DOAC	bezpośrednie doustne antykoagulanty (ang. <i>direct oral anticoagulants</i>)
DVT	zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i>)
eGFR	kalkulowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration ratio</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
GDF-15	różnicujący czynnik wzrostu 15 (ang. <i>growth differentiation factor 15</i>)
ggn	górną granicą normy
H-FABP	sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. <i>heart-type fatty acid-binding protein</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
hs-cTnI	sercowa troponina I oznaczona metodą wysokoczułą (ang. <i>high-sensitive cardiac troponin I</i>)
hs-cTnT	sercowa troponina T oznaczona metodą wysokoczułą (ang. <i>high-sensitive cardiac troponin T</i>)

LA	lewy przedsionek (ang. <i>left atrium</i>)
LV	lewa komora (ang. <i>left ventricle</i>)
NPV	wartość predykcyjna ujemna (ang. <i>negative predictive value</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PCO ₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu
PPV	wartość predykcyjna dodatnia (ang. <i>positive predictive value</i>)
RA	prawy przedsionek (ang. <i>right atrium</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
RVD	dysfunkcja prawej komory (ang. <i>right ventricular dysfunction</i>)
SaO ₂	saturacja krwi tlenem
sPAP	skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>systolic pulmonary artery pressure</i>)
sPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TAPSE	przesunięcie skurczowe pierścienia trójdzielnego (ang. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i>)
TRPG	maksymalny gradient przez zastawkę trójdzielną (ang. <i>tricuspid regurgitation peak gradient</i>)
ULN	górną granicę normy (ang. <i>upper level of normal</i>)
VKA	antagoniści witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists</i>)
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. <i>venous thromboembolism</i>)

3. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie: Ostra zatorowość płucna (*acute pulmonary embolism*, APE) nadal stanowi istotny problem kliniczny, dotycząc w populacji ogólnej każdego roku od 75 do około 270 na 100 000 osób. Spektrum objawów klinicznych choroby jest bardzo szerokie: od łagodnej duszności lub bezobjawowego przebiegu po wstrząs i nagłe zatrzymanie krążenia. W erze powszechnej dostępności bezpośrednich doustnych antykoagulantów (ang. *direct oral anticoagulants*, DOAC) możliwe stało się leczenie wybranych chorych w warunkach ambulatoryjnych, jednak brakuje jednoznacznych kryteriów, pozwalających wyselekcjonować pacjentów, których można bezpiecznie nie poddawać hospitalizacji. Istnieje szereg dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo kwalifikacji do opieki ambulatoryjnej na podstawie skali sPESI (*Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*) i kryteriów Hestia, jednak późniejsze analizy wskazują na korzyści z pogłębienia stratyfikacji ryzyka o ocenę przeciążenia prawej komory (*right ventricular dysfunction*, RVD) w badaniach obrazowych oraz oznaczenie stężeń troponin i N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro B- type natriuretic peptide*, NT-proBNP). W wielu ośrodkach natychmiastowa dostępność badania echokardiograficznego może być ograniczona, natomiast ocena RVD w tomografii komputerowej wśród chorych niskiego ryzyka może budzić kontrowersje.

Cel: Celem niniejszej pracy była analiza ciężkich wewnątrzszpitalnych powikłań APE wśród pacjentów z punktacją w skali sPESI wynoszącą 0, tak aby zidentyfikować na podstawie oceny klinicznej (skala sPESI) oraz testów laboratoryjnych (troponina i NT-proBNP) chorych bardzo niskiego ryzyka, którzy mogliby zostać bezpiecznie skierowani do leczenia ambulatoryjnego.

Metody: Przeprowadzono analizę *post hoc* danych zebranych w latach 2006-2019 w ramach prospektywnego jednoośrodkowego badania obserwacyjnego „PE-Aware” (ClinicalTrials.gov: NCT03916302), do którego włączono 1151 pacjentów z APE niewysokiego ryzyka. Ocenę stężenia troponin, NT-proBNP oraz badanie echokardiograficzne wykonano w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Punkt końcowy zdefiniowano jako wewnątrzszpitalny zgon z powodu APE i/lub dekomensację hemodynamiczną, wymagającą ratunkowej fibrynolizy, chirurgicznej embolektomii lub zastosowania dożylnie podawanych katecholamin.

Wyniki: W pierwszej części (Publikacja nr 1; Bartosz Karolak i wsp., „Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism”, *Journal of Clinical Medicine*, 2023;12(4):1276) do analizy włączono 409 pacjentów niskiego ryzyka według skali sPESI (0 punktów). Punkt końcowy osiągnęło 4 pacjentów (0,98%). U wszystkich z nich stwierdzono istotnie większe stężenie troponin niż w grupie o niepowikłanym przebiegu (Tn/ggn: 7,8 (6,4–9,4) vs. 0,2 (0–1,36) $p < 0,001$), częściej również prezentowali RVD w badaniu echokardiograficznym (100% vs 38,5%, $p = 0,02$). Pole pod krzywą ROC (*receiver operating characteristic*) dla stężenia troponiny w predykcji punktu końcowego wyniosło 0,908 (95% CI: 0,831–0,984; $p < 0,001$). Wartość progową stężenia troponiny, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, określono na poziomie 1,7-krotności górnej granicy normy. W analizie regresji logistycznej, zarówno w modelu jedno-, jak i wieloczynnikowym, nieprawidłowe stężenie troponin wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia punktu końcowego, w przeciwieństwie do nieprawidłowego stosunku RV/LV w echokardiografii.

Do drugiej części badania (Publikacja nr 2; Bartosz Karolak i wsp., „Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study”, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2024 Online ahead of print) włączono 348 chorych, u których przy przyjęciu do szpitala oznaczono stężenie NT-proBNP. Punkt końcowy osiągnęło 3 chorych, u których stwierdzono istotnie wyższe stężenie NT-proBNP (2930 [2285,5–13965] pg/mL vs 164 [64–650] pg/mL; $p = 0,01$). Pole pod krzywą ROC dla stężenia NT-proBNP w predykcji punktu końcowego wyniosło 0,918 (95% CI: 0,831–1,00; $p = 0,013$). Wartość progową stężenia NT-proBNP, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, określono na poziomie 1641 pg/ml.

Wnioski: Ocena ryzyka w skali sPESI w ramach kwalifikacji pacjentów z APE do leczenia ambulatoryjnego wydaje się być niewystarczająca. Uzyskanie 0 punktów w skali sPESI w połączeniu ze stężeniem troponiny nieprzekraczającym 1,7-krotności górnej granicy normy lub alternatywnie ze stężeniem NT-proBNP poniżej 1641 pg/ml pozwala na wyselekcjonowanie chorych bardzo niskiego ryzyka wczesnego powikłanego przebiegu, którzy mogliby zostać zakwalifikowani do leczenia ambulatoryjnego. Z uwagi na jednośrodkowy charakter badania oraz niską liczbę punktów końcowych wyniki niniejszej analizy należy interpretować ostrożnie. Przedstawione rezultaty, a przede

wszystkim zaprezentowane wartości progowe, wymagają dalszych analiz i zewnętrznej walidacji.

4. Streszczenie w języku angielskim (Summary)

Title: Identification of patients with very low risk acute pulmonary embolism with use of clinical assessment and biomarker concentrations

Introduction: Acute pulmonary embolism (APE) is a common disease, affecting 75-269 out of 100 000 people each year. Clinical spectrum of APE is broad, ranging from asymptomatic or mild dyspnoea to shock and cardiac arrest. Currently, when direct oral anticoagulants (DOAC) are easily accessible, well selected individuals could be treated as outpatients, however, there are no clear criteria to select patients who could be safely treated in ambulatory care. Although there is evidence of the safety and effectiveness of home treatment qualification based on sPESI scale or the Hestia criteria, further analyses showed benefits of combining those with right ventricular dysfunction (RVD) assessment on imaging studies and laboratory biomarker testing (troponins and N-terminal pro B-type natriuretic peptide [NT-proBNP]). Nevertheless, in most facilities skilled echocardiographer may not always be immediately reachable and results of clinical trials regarding RVD assessment in computed tomography in low risk patients remain equivocal.

Aim: The aim of this work was to analyze severe in-hospital APE-related adverse events among patients with sPESI score of 0, to establish criteria allowing to identify very low risk group, that could be safely referred to ambulatory care, based on clinical findings (0 points on the sPESI) and widely available laboratory biomarker tests (troponins and NT-proBNP).

Methods: This is a *post-hoc* analysis of the ongoing prospective observational study “PE-Aware” registered at ClinicalTrials.gov (unique identifier NCT03916302). Data included 1151 adults, consecutive APE patients, managed in a single referral center during the period January 2006–December 2019. Cardiac troponin and NT-proBNP assessment and echocardiographic examination were performed within 24 hours after admission. The clinical endpoint included APE-related mortality and/or clinical deterioration requiring intravenous catecholamines administration, rescue thrombolysis and/or immediate surgical embolectomy.

Results: For the first part (Publication No. 1; Bartosz Karolak et al., „Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism”, *Journal of Clinical Medicine*, 2023;12(4):1276), in the final analysis we included 409 patients with sPESI score of 0. CE occurred in four patients, who had higher serum troponin levels than subjects with favorable clinical course (troponin/ULN: 7.8 (6.4–9.4) vs. 0.2 (0–1.36) $p < 0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve for troponin in the prediction of CE was 0.908 (95% CI: 0.831–0.984; $p < 0.001$). We defined the cut-off value of troponin at >1.7 upper level of normal (ULN). In logistic regression, univariate and multivariate analysis showed that elevated plasma troponin level was associated with an increased risk of CE, while $RV/LV > 1.0$ was not.

For the second part (Publication No. 2; Bartosz Karolak et al., „Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study”, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2024 Online ahead of print) we included 348 patients, for whom NT-proBNP plasma concentrations were available. Clinical endpoints occurred in 3 patients, who had higher plasma NT-proBNP levels than study participants with favorable clinical course (2930 [2285.5–13965] pg/mL vs 164 [64–650] pg/mL $p = 0.01$). ROC analysis showed that the area under the curve for NT-proBNP for the prediction of the endpoints was 0.918 (95% CI: 0.831–1.00; $p = 0.013$). We defined the cutoff value of NT-proBNP at 1641 pg/mL.

Conclusions: Solely sPESI score assessment seems to be insufficient to refer patients with APE to ambulatory care. sPESI score of 0 combined with troponin levels not exceeding 1.7 ULN, or alternatively NT-proBNP concentrations below 1641 pg/ml, allow to identify very low risk patients. Due to the single-center nature of the study and low number of endpoints, the results of this analysis should be interpreted with caution. Presented results, and above all the presented threshold values, require further analyzes and external validation.

5. Wprowadzenie

5.1 Epidemiologia

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (*venous thromboembolism*, VTE), której klinicznymi manifestacjami są zakrzepica żył głębokich (*deep vein thrombosis*, DVT) oraz ostra zatorowość płucna (*acute pulmonary embolism*, APE), stanowi istotny problem kliniczny, będąc trzecią - po ostrych zespołach wieńcowych oraz udarze niedokrwinnym ośrodkowego układu nerwowego - najczęstszą przyczyną ostrych zespołów sercowo-naczyniowych [1]. Według badań epidemiologicznych przeprowadzonych w krajach zachodniej Europy, Ameryki Północnej i Południowej oraz Australii, zapadalność waha się od 0,75 do 2,69 nowych przypadków na 1000 osób rocznie. Wskaźnik ten ma istotny związek z wiekiem badanej grupy, w populacji powyżej 70 roku życia wynosi od 2 do 7 przypadków na 1000 osób rocznie [2]. Według innych badań częstość występowania choroby wśród osób w wieku powyżej 80 lat jest niemal ośmiokrotnie większa w porównaniu do osób w piątej dekadzie życia [3]. Rozpatrując każdą z manifestacji osobno, zapadalność na APE w różnych populacjach wynosi od 39 do 115 przypadków na 100000 osób rocznie, podczas gdy dla DVT wskaźnik ten mieści się pomiędzy 53,1 a 162 na 100000 osób [4]. Z uwagi na częsty skąpoobjawowy przebieg choroby rzeczywista zapadalność może być istotnie większa. W ostatnich latach obserwuje się tendencję wzrostową wskaźnika zapadalności dla APE. Według danych NFZ w 2009r. 11074 pacjentów poddano hospitalizacji z powodu APE, liczba ta wyniosła 13 635 dla 2017r. oraz 17412 dla 2023r [5]. W latach 1993 - 2006 w populacji amerykańskiej odnotowano istotny wzrost wskaźnika zapadalności z 62 do 112 na 100 000 osób, czemu towarzyszył istotny spadek śmiertelności [6]. Podobne wyniki uzyskano badając populację hiszpańską w latach 2002 - 2011, opisano wzrost współczynnika zapadalności z 20,44 do 32,69 na 100 000 osób przy jednoczesnej redukcji śmiertelności wewnątrzszpitalnej z 12,9 do 8,32% [7]. Rezultaty badań epidemiologicznych, przeprowadzonych na różnych kontynentach, zgodnie sugerują rosnącą liczbę nowych przypadków na przestrzeni ostatnich kilkunastu lat oraz równoczesną redukcję współczynnika śmiertelności [1, 4, 5]. W badaniu, opublikowanym w 2019r., 30-dniową śmiertelność w APE oceniono na 7,7%, natomiast w całym okresie obserwacji (mediana – 4,1 lat) wyniosła 40,4%. Co istotne, na śmiertelność długoterminową istotnie wpływały choroby współistniejące oraz wyjściowe nasilenie choroby (odpowiednio 71,4%; 44,5%

i 28,1% w grupie wysokiego, pośredniego i niskiego ryzyka) [8]. Jedną z potencjalnych przyczyn rosnącej zapadalności jest upowszechnienie angiografii płucnej metodą tomografii komputerowej (*computed tomography pulmonary angiography*, CTPA) jako metody diagnostycznej, co znacznie ułatwiło postawienie rozpoznania, jednakże z drugiej strony może prowadzić do nadrozpoznawania choroby, uwidaczniając również drobne, nieistotne klinicznie skrzepliny. Ponadto starzenie się populacji oraz coraz większe rozpowszechnienie czynników ryzyka VTE powoduje zwiększanie częstości występowania choroby. Należy podkreślić, że pomimo tych zjawisk rokowanie w APE w ostatnich latach uległo istotnej poprawie. Możliwe wyjaśnienia tendencji spadkowej współczynnika śmiertelności, oprócz rosnącej liczby rozpoznań łagodnej postaci choroby, obejmują wzrost świadomości dotyczący omawianego schorzenia, szerszy dostęp do nowoczesnych form terapii oraz postępowanie oparte o wytyczne opracowane na podstawie aktualnych badań naukowych.

5.2. Czynniki ryzyka

W II połowie XIX wieku Rudolf Virchow sformułował hipotezę, według której za rozwój zakrzepicy odpowiadają 3 czynniki: spowolnienie przepływu krwi, uszkodzenie ściany naczynia krwionośnego oraz stan nadkrzepliwości krwi. Znane obecnie czynniki ryzyka VTE to stany, w których występuje jedna lub więcej ze składowych tzw. triady Virchowa. Czynniki te można podzielić na stałe, nieusuwalne (np. przebyty udar niedokrwienny ośrodkowego układu nerwowego z niedowładem kończyny dolnej) oraz przemijające (np. urazy, operacje). Ponadto na podstawie ilorazu szans (*odds ratio*, OR) wystąpienia VTE w stosunku do populacji ogólnej Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*, ESC) dotyczące diagnostyki i postępowania w ostrej zatorowości płucnej z 2019r. wyróżniają silne (OR>10), umiarkowane (OR 2-9) oraz słabe (OR<2) czynniki predysponujące, przedstawiono je w Tabeli 1 [1]. Podział ten ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej. Po pierwsze, umożliwia wskazanie sytuacji, w których uzasadnione może być postępowanie profilaktyczne. Po drugie, w przypadku wystąpienia VTE identyfikacja współistniejących czynników ryzyka ma wpływ na decyzję odnośnie czasu kontynuowania leczenia przeciwkrzepliwego, a niekiedy także jego intensywności [1].

silne czynniki ryzyka (OR >10)	umiarkowane czynniki ryzyka (OR 2-9)	słabe czynniki ryzyka (OR <2)
• złamanie kości kończyny dolnej • hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub migotania/trzepotania przedsionków (w ciągu ostatnich 3 mies.) • wymiana stawu biodrowego lub kolanowego • poważny uraz • zawał mięśnia sercowego (w ciągu ostatnich 3 mies.) • przebyta VTE • uraz rdzenia kręgowego	• artroskopia stawu kolanowego • choroby autoimmunologiczne • przetoczenie krwi • centralne linie żyłne • cewniki i elektrody w układzie żylnym • chemioterapia • zastoinowa niewydolność serca lub niewydolność oddechowa • czynniki stymulujące erytropoezę • hormonalna terapia zastępcza • zapłodnienie <i>in vitro</i> • doustna antykoncepcja • okres połogu • infekcja • choroba zapalna jelit • nowotwór złośliwy • udar z porażeniem • zakrzepica żył powierzchownych • trombofilia	• unieruchomienie w łóżku >3 dni • cukrzyca • nadciśnienie tętnicze • unieruchomienie związane z pozycją siedzącą • wiek • chirurgia laparoskopowa • otyłość • ciąża • żylaki

Tabela 1. Czynniki ryzyka DVT wg wytycznych ESC [1]

Rozległe zabiegi operacyjne oraz urazy, zwłaszcza związane ze złamaniem kości kończyn dolnych, należą do silnych czynników ryzyka rozwoju VTE. Zwiększona podatność na VTE u pacjentów z rozległymi urazami oraz poddawanych leczeniu chirurgicznemu związana jest z dysproporcją pomiędzy czynnikami prozakrzepowymi i inhibitorami trombogenezy, uszkodzeniem tkanek, współistniejącym stanem zapalnym, jak również ograniczoną mobilnością. W większości opracowań za istotne uznaje się procedury z zakresu chirurgii klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, wymagające znieczulenia ogólnego trwającego powyżej 30 minut. Całościowe ryzyko zależy m.in. od rodzaju i czasu trwania operacji, rodzaju znieczulenia, czasu rekonwalescencji, jak również od czynników związanych z pacjentem (np. wiek, współistnienie nowotworu) [9]. Na szczególną uwagę zasługują zabiegi z zakresu chirurgii ortopedycznej, bez adekwatnej profilaktyki około 50% pacjentów poddanych planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego rozwija VTE, przy czym w większości przypadków choroba pozostaje niema klinicznie [10]. Spośród urazów wyróżnić należy uszkodzenie rdzenia kręgowego oraz złamanie kości miednicy i kończyny dolnej, w których do rozwoju VTE bez odpowiedniej profilaktyki może dochodzić odpowiednio u 50% oraz 67-100% chorych [11].

Poza urazami i zabiegami operacyjnymi również choroby serca mogą przyczyniać się do rozwoju VTE. Opisano istotnie częstsze występowanie VTE u pacjentów z zawałem serca oraz niewydolnością serca, przede wszystkim w ciągu pierwszych 3 miesięcy od postawienia rozpoznania. Związek ten był najwyraźniej widoczny dla izolowanej zatorowości płucnej (tj. bez współistniejącej DVT). Istotnym czynnikiem ryzyka mogą być również wady zastawkowe, ze szczególnym uwzględnieniem wad zastawki trójdzielnej i pnia płucnego. Dane te mogą sugerować wewnątrzerwotowe powstawanie skrzepin jako przyczynę APE przynajmniej u części przedstawicieli badanej grupy [12].

Kolejną grupę istotnie zagrożoną wystąpieniem VTE stanowią osoby z chorobą nowotworową, w porównaniu z populacją ogólną VTE rozpoznawana jest u tych pacjentów kilkakrotnie częściej (wg różnych opracowań 4 do 7 razy częściej). Jest to jednak wysoce heterogenna grupa, indywidualne ryzyko zależy od licznych dodatkowych czynników, jak np. stadium zaawansowania choroby czy rodzaj nowotworu. Najwyższym ryzykiem obarczone są osoby z rozpoznaniem raka trzustki, nowotworów układu krwiotwórczego, płuca, mózgu i żołądka [1, 13]. Chemioterapia przeciwnowotworowa

jest dodatkowym, niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowych [1]. Przykładowo, wśród pacjentów z rozpoznaniem raka jądra częstość występowania VTE była istotnie większa w grupie otrzymującej chemioterapię (8% vs 0,6%) [14]. Za inny przykład posłużyć może rak żołądka i przełyku – udowodniono, że w tej grupie neoadjuwantowa chemioterapia wiązała się z wyraźnie częstszym występowaniem VTE zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i podczas późniejszej obserwacji [15].

Wśród czynników predysponujących do rozwoju VTE wymienić należy również czynniki hormonalne. W porównaniu do kobiet niebędących w ciąży, ryzyko zakrzepicy żyłnej jest 5-krotnie większe u ciężarnych oraz 20-krotnie większe u pacjentek w okresie połogu. Fakt ten wynika m.in. ze zwolnionego przepływu żylnego w czasie ciąży i połogu, mechanicznego ucisku przez powiększoną macicę na naczynia żyłne, jak również z nadkrzepliwości krwi związanej ze zwiększonym stężeniem czynnika von Willebranda oraz czynników VII, VIII i X, co prawdopodobnie jest mechanizmem ewolucyjnym, mającym chronić kobietę przed nadmierną utratą krwi w czasie porodu [16]. Szczególnej uwagi wymagają pacjentki poddane zapłodnieniu metodą *in vitro*, wśród których częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych w pierwszym trymestrze w porównaniu z pozostałymi ciężarnymi jest ok. 10-krotnie większa, zwłaszcza w przypadku wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników [17]. Za najbardziej rozpowszechniony czynnik ryzyka VTE wśród kobiet w wieku rozrodczym uważa się stosowanie antykoncepcji hormonalnej, jednak ryzyko różni się istotnie w zależności od rodzaju stosowanego preparatu, w przypadku niektórych nie odbiega wyraźnie od populacji ogólnej [1].

Istnieje również związek pomiędzy VTE a ogólnoustrojowym stanem zapalnym. Wykazano, że około 50% pacjentów hospitalizowanych z powodu VTE poszukiwało pomocy medycznej z powodu infekcji w 90-dniowym okresie poprzedzającym przyjęcie. Ryzyko było szczególnie zwiększone w grupie chorych wymagających wcześniejszego pobytu w szpitalu z powodu choroby zakaźnej [18]. Wśród chorób o największym związku z VTE wymienia się zapalenie płuc, zakażenia układu moczowego, a także zakażenie wirusem HIV [1]. W ostatnich latach zidentyfikowano COVID-19 jako istotny czynnik ryzyka rozwoju VTE, zwłaszcza w grupie najcięższych chorych, wymagających leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii [19]. Do rozwoju DVT predysponują także choroby autoimmunologiczne, jak np. układowe choroby tkanki łącznej lub nieswoiste choroby zapalne jelit [1].

Oprócz zabiegów operacyjnych także inne procedury medyczne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju VTE. Wśród umiarkowanych czynników ryzyka wymieniana jest artroskopia stawu kolanowego, przetoczenie preparatów krwiopochodnych, podaż leków stymulujących erytropoezę oraz obecność cewników i elektrod w układzie żylnym, natomiast do grupy słabych czynników ryzyka zaliczono zabiegi z zakresu chirurgii laparoskopowej [1].

Wymienić należy również trombofilie, tj. zaburzenia mechanizmów hemostazy związane ze zwiększoną tendencją do powikłań zakrzepowo-zatorowych. Trombofilie można podzielić na wrodzone i nabyte, wśród wrodzonych najczęstsza jest mutacja czynnika V Leiden, która dotyczy ok 3-8% populacji europejskiej i amerykańskiej. Mutacja ta zaburza hemostazę przez zwiększenie oporności czynnika na proteolityczne działanie białka C. Drugą najczęstszą przyczyną jest mutacja G20210 A genu protrombiny, dotyczy ok 1,7-3% populacji. Do rzadszych trombofilii wrodzonych należą m.in. niedobór białka C, białka S oraz antytrombiny III, każda z nich dotyczy ok 1:500 osób w populacji ogólnej. Mutacja czynnika V Leiden oraz mutacja genu protrombiny to stosunkowo łagodne trombofilie zwiększające ryzyko VTE 3-5 razy. Niedobór antytrombiny, niedobór białka C i S to silne trombofilie, zwiększające ryzyko VTE w porównaniu z populacją ogólną 15-19 razy [20]. Spośród trombofilii nabytych największe znaczenie kliniczne ma zespół antyfosfolipidowy. Jest to choroba autoimmunologiczna z kręgu układowych chorób tkanki łącznej, charakteryzująca się zwiększoną tendencją do zakrzepicy żyłnej i tętniczej, niepowodzeniami położniczymi oraz obecnością krążących przeciwciał antyfosfolipidowych. Według różnych opracowań dotyczy ok. 6,19-50 / 100 000 osób [21]. Patogeneza nie jest w pełni poznana, próbuje się ją tłumaczyć prokoagulacyjnym działaniem krążących przeciwciał.

Wpływ unieruchomienia na rozwój powikłań zakrzepowych jest najwyraźniej widoczny u chorych po przebytych udarach ośrodkowego układu nerwowego powikłanym porażeniem połowicznym; jest on wymieniany w grupie umiarkowanych czynników ryzyka. Na podstawie oceny gromadzenia znakowanego izotopem jodu fibrynogenu zdiagnozowano bezobjawową DVT w obrębie porażonej kończyny u 60% chorych w porównaniu do 7% dla kończyny bez niedowładu [22]. Wśród słabych czynników ryzyka wymienia się m.in. unieruchomienie w łóżku powyżej 3 dni oraz unieruchomienie w pozycji siedzącej (najczęściej w związku z podróżą) powyżej 6-8 godzin [1]. Przeprowadzono badanie, w którym osoby bez wywiadu VTE podróżujące samolotem

powyżej 8 godzin losowo przydzielono do grupy stosującej pończochy uciskowe lub nie. Wykonane po zakończeniu podróży badanie dopplerowskie wykazało bezobjawową DVT u 10% pasażerów z grupy niestosującej profilaktyki, w porównaniu do 0% spośród stosujących kompresjoterapię [23]. Niemniej jednak przyjmuje się, że większość przypadków związanych z czasowym unieruchomieniem związana jest z przebytą w przeszłości VTE lub z innymi współistniejącymi czynnikami ryzyka [10].

Dane naukowe wskazują, że część czynników ryzyka typowo kojarzona z powikłaniami miażdżycowymi może mieć również związek z rozwojem VTE. Wykazano, że u pacjentów z rozpoznaną DVT bez uchwytanych czynników ryzyka istotnie częściej wykrywano blaszki miażdżycowe w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych w porównaniu do chorych ze „sprowokowaną” DVT oraz ze zdrową grupą kontrolną [24]. Metaanaliza, przeprowadzona przez Ageno i wsp. w 2007r., ujawniła częstsze występowanie VTE u chorych z otyłością, nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą; związku nie udało się wykazać dla palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [25]. Analiza danych z rejestru REMOTEV podobnie dowiodła związku między VTE a nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i wiekiem. Pacjenci z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego znacząco częściej chorowali na VTE. Co istotne, większa liczba czynników ryzyka predysponowała do rozwoju cięższych postaci APE, nawrotu choroby w ciągu 6 miesięcy oraz większej śmiertelności [26]. Dane te sugerują istnienie wspólnych mechanizmów prowadzących do powikłań zakrzepowo-zatorowych zarówno w układzie tętniczym jak i żylnym.

5.3. Patofizjologia

Skrzepliny odpowiadające za rozwój APE powstają w większości przypadków w naczyniach żylnych kończyn dolnych, w rzadszych przypadkach mogą formować się w innych naczyniach żylnych (głównie w miednicy małej) lub wewnątrzsercowo. Zwykle pojawiają się w miejscu uszkodzenia naczynia lub w lokalizacjach zwolnionego przepływu krwi, takich jak np. zatoki żyłne lub okolice zastawek. Większość powstałych skrzeplin ulega spontanicznej fibrylizacji, jednak w przypadku zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami pro- i antykoagulacyjnymi ich liczba i rozmiary mogą istotnie wzrastać [27]. Choroby i stany predysponujące do rozwoju powikłań zakrzepowych omówiono powyżej. Efekt hemodynamiczny wywierany przez APE zależy od ilości materiału zatorowego, czynników wazospastycznych, jak również chorób współistniejących i indywidualnych rezerw organizmu. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej odnotowano u pacjentów bez rozpoznanej uprzednio choroby układu sercowo-naczyniowego, u których objętość łożyska naczyniowego zamkniętego przez materiał skrzeplinowy przekraczała 30% [28]. Poza mechanicznym zablokowaniem przepływu krwi, dodatkowym czynnikiem odpowiadającym za wzrost oporu naczyniowego w krążeniu małym jest skurcz naczyń, wywołany w wyniku hipoksji oraz za pośrednictwem uwalnianych przez płytki krwi serotoniny i tromboksanu A₂ [1, 29]. W rezultacie rośnie obciążenie następcze prawej komory (*right ventricle*, RV), dochodzi do jej poszerzenia oraz uruchomienia mechanizmów kompensacyjnych. Wzrost kurczliwości prawej komory w mechanizmie Franka i Starlinga oraz odruchowa stymulacja neurohormonalna, wywierająca dodatni efekt inotropowy i chronotropowy, umożliwia czasową stabilizację przepływu przez naczynia płucne. Przedłużony skurcz RV, przypadający częściowo na wczesny okres rozkurczu lewej komory (*left ventricle*, LV), powoduje paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej tj. wpuklanie się jej w kierunku LV, co upośledza jej napełnianie (wywołuje spadek jej obciążenia wstępnego) i w rezultacie może doprowadzić do spadku rzutu serca (*cardiac output*, CO), wywołać systemową hipotensję i wstrząs. Wzmoczona kurczliwość RV oraz odruchowa tachykardia zwiększają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, co w połączeniu z jego niedostateczną podażą, wynikającą z ogólnoustrojowej hipoksemii, niskiego CO, jak również wzmoczonego napięcia ścian RV, ograniczającego przepływ przez naczynia wieńcowe, może doprowadzić do niedokrwienego uszkodzenia miokardium, potęgującego istniejące zaburzenia hemodynamiczne, co w skrajnych przypadkach

manifestuje się jako wstrząs, nieuchronnie prowadzący do zgonu w przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia [30]. Dodatkowym czynnikiem potęgującym istniejące zaburzenia hemodynamiczne może być współistniejący odczyn zapalny mięśnia sercowego. W badaniu histopatologicznym preparatów pobranych od pacjentów zmarłych z powodu APE, u większości z nich zidentyfikowano nacieki komórek zapalnych z towarzyszącymi im ogniskami miocytolizy, zarówno w prawej, jak i lewej komorze. Dla porównania, nie wykryto ognisk zapalnych w preparatach pobranych od pacjentów zmarłych z powodu przewlekłego nadciśnienia płucnego. Przypuszcza się, że proces ten może być inicjowany przez ogólnoustrojowy oraz lokalny wyrzut amin katecholowych [31].

APE prowadzi również do zaburzeń wymiany gazowej, u około 63% pacjentów ciśnienie parcjalne tlenu (PO_2) w krwi tętniczej wynosi poniżej 70 mmHg [30]. Istnieje kilka mechanizmów prowadzących do hipoksemii w przebiegu APE, jednym z nich jest niedostosowanie wentylacji pęcherzykowej do perfuzji. W normalnych warunkach objętość oddechowa obejmuje zarówno powietrze docierające do obszarów biorących udział w wymianie gazowej (pęcherzyki płucne, oskrzeliki), jak i pozostające w tzw. przestrzeni martwej, do której należą m.in. duże oskrzela czy tchawica. Celem optymalizacji wymiany gazowej, przepływ przez gorzej wentylowane partie płuc jest ograniczany. Okluzja tętnic płucnych powoduje zwiększenie anatomicznej przestrzeni martwej, która jest wentylowana, ale wyłączona z perfuzji. Dochodzi do redystrybucji krążenia, krew kierowana jest do gorzej wentylowanych obszarów, co prowadzi do hipoksemii. Dodatkowo na skutek wzrostu ciśnienia w łożysku płucnym może dojść do otwarcia naczyń omijających pęcherzyki płucne, co pozwala na redukcję ciśnienia, ale wywołuje przeciek prawo-lewy, nasilający hipoksemię. Co więcej, wskutek wzrostu ciśnienia w prawym przedsionku (*right atrium*, RA), gdy przewyższy ono ciśnienie panujące w lewym przedsionku (*left atrium*, LA), może wystąpić prawo-lewy przeciek wewnątrzsercowy przez przetrwały otwór owalny. Kolejnym czynnikiem przyczyniającym się do hipoksemii krwi tętniczej jest niski CO. Ograniczony przepływ krwi przez tkanki prowadzi do zwiększonej ekstrakcji tlenu, czego skutkiem jest obniżenie PO_2 we krwi żyłnej poniżej wartości obserwowanych w standardowych warunkach, która po dotarciu do krążenia płucnego objętego procesem chorobowym może jedynie częściowo zostać wysycona tlenem, co w połączeniu ze zjawiskami opisanymi powyżej może dodatkowo nasilać istniejące zaburzenia.

Zwiększenie przestrzeni martwej nie tylko upośledza pobór tlenu ze środowiska, ale utrudnia również eliminację dwutlenku węgla. Wzrost ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (PCO_2) we krwi rejestrowany jest przez chemoreceptory zlokalizowane w rdzeniu przedłużonym, natomiast w odpowiedzi na hipoksję aktywowane są chemoreceptory obwodowe, zlokalizowane przede wszystkim w kłębkach szyjnych i aortalnych. Następnie dochodzi do odruchowego pobudzenia ośrodka oddechowego, co skutkuje zwiększeniem wentylacji minutowej [32]. Ostatecznie w wyniku hiperwentylacji pęcherzykowej PO_2 ulega przynajmniej częściowej stabilizacji, podczas gdy nadmierna ilość CO_2 ulega eliminacji. Typowy wynik badania gazometrycznego krwi tętniczej chorych z APE ujawnia hipoksemię, hipokapnię oraz zasadowicę oddechową. Hiperkapnia nie jest zjawiskiem typowym, jej wystąpienie jest jednak możliwe w przypadku skrajnie zaawansowanej APE lub współistnienia innych chorób, np. układu oddechowego lub nerwowo-mięśniowego, w których wentylacja minutowa wyjściowo jest ograniczona [33].

5.4. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne APE nie są swoiste, a spektrum kliniczne choroby jest bardzo szerokie. Obejmuje z jednej strony pacjentów bezobjawowych oraz z drugiej strony - chorych niestabilnych hemodynamicznie. Szacuje się, że cechy APE można uwidocznąć w 2,6% badań tomografii komputerowej klatki piersiowej wykonywanej z innych wskazań, istotnie częściej u osób hospitalizowanych niż pozostających w opiece ambulatoryjnej (4% vs 1,2%). Bezobjawową chorobę wykrywano częściej u pacjentów z chorobą nowotworową niż w pozostałej populacji (3,1% vs 2,5%), podobnie u osób w zaawansowanym wieku oraz z wcześniejszym wywiadem VTE [34]. Wśród pacjentów z urazami częstość występowania bezobjawowej APE może sięgać nawet 24% [35]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że wśród chorych bezobjawowych obciążenie materiałem skrzeplinowym jest wyraźnie mniejsze [36]. Najczęściej zgłaszanym objawem przez chorych z rozpoznaną APE jest duszność (ok 80%), zarówno spoczynkowa (50%) jak i wysiłkowa (27%). Nagła oraz nasilona duszność przeważnie towarzyszy APE obejmującej duży fragment tętniczego łożyska płucnego, przy mniejszej ilości materiału zatorowego może być łagodna i przemijająca. Często zgłaszanym objawem jest ból w klatce piersiowej (ok. 60%), w ok. 39-44% przypadków ma charakter opłucnowy i wynika głównie z podrażnienia opłucnej w następstwie zawału płuca, natomiast w ok 16% przypadków ma charakter zamostkowy – wówczas może odzwierciedlać niedokrwienie miokardium. Asymetryczny obrzęk kończyn dolnych typowy dla DVT występuje u ok 17-24% pacjentów. Wśród objawów sugerujących APE wymieniane jest również omdlenie, występuje według różnych opracowań u 5-26% chorych. Odwrotnie, APE rozpoznano u ok 17% chorych zgłaszających się do szpitala z powodu omdlenia [37]. Inne objawy związane z APE to np. tachykardia (24%) czy krwioplucie (8-9%) [1, 38, 39]. Najcięższa postać APE wiąże się z niestabilnością hemodynamiczną, definiowaną jako zatrzymanie krążenia lub hipotensja i hipoperfuzja obwodowa. Jest rzadką manifestacją APE, dotyczy ok 3-5% chorych, natomiast wymaga szczególnej uwagi i szybkiego podjęcia adekwatnego leczenia ze względu na wysoką, sięgającą 60% śmiertelność [1, 40, 41]. Warto zwrócić uwagę na fakt, że część chorych z niestabilnością hemodynamiczną w przebiegu APE może nie prezentować typowych objawów jak duszność, ból w klatce piersiowej czy obrzęk kończyny dolnej [42].

5.5. Ocena ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego zgonu

Szerokie spektrum kliniczne APE przy śmiertelności wahającej się od wartości poniżej 1% w najłżejszych przypadkach do ok 60% w przypadku niestabilności hemodynamicznej wymusza indywidualizację postępowania. Stratyfikacja ryzyka zgonu w chwili postawienia rozpoznania umożliwia dobór odpowiedniej strategii leczenia. W procesie tym uwzględnia się zarówno aktualny stan kliniczny pacjenta, jak i prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych powikłań choroby w jej ostrym okresie. Pacjenci stabilni hemodynamicznie wymagają oceny nasilenia choroby na podstawie badania przedmiotowego, wyników badań obrazowych i badań laboratoryjnych, odzwierciedlających przede wszystkim dysfunkcję prawej komory (*right ventricular dysfunction*, RVD), jak również pogłębienia wywiadu pod kątem chorób współistniejących i innych czynników, które mogą dodatkowo obciążać rokowanie [1].

5.5.1 Ocena kliniczna

W ocenie rokowania pacjentów z APE bardzo ważna jest ocena kliniczna, uwzględniająca dane z wywiadu oraz badania przedmiotowego. Zaproponowano szereg skal klinicznych integrujących te dane, spośród nich najszerzej przebadana została skala PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*). Uwzględnia ona czynniki jak wiek, płeć, choroby współistniejące (nowotwór, przewlekła niewydolność serca i choroba płuc), podstawowe parametry życiowe (czynność serca, skurczowe ciśnienie tętnicze, temperatura, częstotliwość oddechów, saturacja krwi tętniczej tlenem [SaO_2]) oraz stan świadomości. Finalnie umożliwia skategoryzowanie pacjenta do jednej z 5 grup z rosnącym ryzykiem zgonu. Stopień skomplikowania skali, uwzględniający 11 zmiennych ze zróżnicowaną punktacją, sprawia, że jej wykorzystanie w codziennej praktyce klinicznej jest utrudnione i ograniczone. Z tego powodu opracowano jej uproszczoną wersję – sPESI (*Simplified Pulmonary Embolism Severity Index*). Uwzględnia ona ocenę podstawowych parametrów życiowych (czynność serca, skurczowe ciśnienie tętnicze oraz SaO_2), a ponadto wieku oraz chorób współistniejących. Omawiane skale przedstawiono w Tabeli 2 [1]. Obie wersje wykazują wysoką skuteczność w przewidywaniu zgonu w 30-dniowej obserwacji.

Parametr	Wersja oryginalna	Wersja uproszczona
Wiek	Wiek w latach	1 pkt (jeśli wiek>80 lat)
Płeć męska	10 pkt	-
Nowotwór złośliwy	30 pkt	1 pkt
Przewlekła niewydolność serca	10 pkt	1 pkt
Przewlekła choroba płuc	10pkt	
Tętno > 110/min	20 pkt	1 pkt
Skurczowe ciśnienie tętnicze <100 mmHg	30 pkt	1 pkt
Liczba oddechów > 30/min	20 pkt	-
Temperatura < 36 °C	20 pkt	-
Zaburzenia świadomości	60 pkt	-
SaO ₂ < 90%	20 pkt	1 pkt
Kategorie ryzyka (na podstawie sumy punktów)		
	Klasa I: ≤ 65 pkt Bardzo niskie 30-dniowe ryzyko zgonu (0-1,6%)	0 pkt: niskie 30-dniowe ryzyko zgonu (1%; 95% CI 0-2,1%)
	Klasa II: 66-85 pkt Niskie ryzyko (1,7 – 3,5%)	
	Klasa III: 86-105 pkt Pośrednie ryzyko (3,2-7,1%)	≥ 1 pkt: wysokie 30-dniowe ryzyko zgonu (10,9%; 95% CI 8,5-13,2%)
	Klasa IV: 106-125 pkt Wysokie ryzyko (4-11,4%)	
	Klasa V: > 125 pkt Bardzo wysokie ryzyko (10-24,5%)	

Tabela 2. *Oryginalny i uproszczony wskaźnik ciężkości zatorowości płucnej (Pulmonary Embolism Severity Index)[1]*

PESI została zaproponowana na podstawie retrospektywnej analizy 15 531 pacjentów z rozpoznaniem APE, następnie poddana prospektywnej walidacji na grupie 221 osób. Śmiertelność 30-dniowa nie przekraczała 1,6% w klasie I oraz 3,5% w klasie II, sięgała natomiast do 24,5% w klasie V [43]. W prospektywnej analizie, przeprowadzonej na grupie 357 pacjentów, śmiertelność w 90-dniowej obserwacji w grupie niskiego ryzyka (klasy I-II) wyniosła 1,1% (95% CI: 0,1-3,8%) w porównaniu do 11,1% (95% CI: 6,8-16,8%) wśród zakwalifikowanych do klas III-V [44]. Uproszczoną wersję opracowano na podstawie retrospektywnej analizy danych 995 pacjentów hospitalizowanych w pojedynczym ośrodku, następnie poddano walidacji na podstawie danych z międzynarodowego rejestru obejmującego 7106 chorych.

Śmiertelność w 30-dniowej obserwacji w grupie niskiego ryzyka wyniosła 1,1% (95% CI: 0,7%-1,5%) oraz 8,9% (95% CI: 8,1%-9,8%) wśród zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka [45]. Przeprowadzona w kolejnych latach metaanaliza potwierdziła przydatność obu wersji w stratyfikacji ryzyka. Śmiertelność w 30-dniowej obserwacji w grupie niskiego ryzyka według PESI wynosiła 2,3% (1,7% - 2,9%) oraz 1,5% (0,9% - 2,5%) dla wersji uproszczonej, w grupach wysokiego ryzyka wyniosła odpowiednio 11,4% (9,9 - 13,1%) i 10,7% (8,8% - 12,9%) [46]. Prostota oraz wysoka wartość w identyfikacji pacjentów niezagrożonych powikłanym przebiegiem choroby przemawia za wykorzystywaniem skali sPESI w codziennej praktyce lekarskiej.

Przydatnym narzędziem klinicznym, zaprojektowanym celem selekcji pacjentów do leczenia w warunkach ambulatoryjnych, są kryteria Hestia. Zaprezentowano je w Tabeli 3. W prospektywnym badaniu obejmującym 468 pacjentów, 247 zostało sklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka na podstawie kryteriów Hestia i skierowanych do leczenia ambulatoryjnego. Wśród nich śmiertelność po 30 dniach wyniosła <1%, przy czym żaden ze zgonów nie był bezpośrednią konsekwencją APE [47]. Celem walidacji kryteriów w innej populacji przeprowadzono retrospektywną analizę, która objęła 577 pacjentów. Nie odnotowano zgonów w 30-dniowej obserwacji w grupie niskiego ryzyka, kryteria charakteryzowały się 100% czułością w predykcji zgonów wewnątrzszpitalnych oraz po 30 dniach od rozpoznania, jednak swoistość w obu przypadkach wyniosła poniżej 27,5% [48].

Kryteria Hestia
Niestabilność hemodynamiczna
Wymagana tromboliza lub embolektomia
Wysokie ryzyko krwawienia
Wymagana suplementacja tlenu przez >24h celem utrzymania SaO ₂ > 90%
APE rozpoznana w trakcie leczenia antykoagulacyjnego
Ból wymagający podawania analgetyków dożylnie > 24h
Inny medyczny lub społeczny powód do hospitalizacji
Klirens kreatyniny < 30 ml/min
Ciężka niewydolność wątroby
Ciąża
Udokumentowana małopłytkowość poheparynowa w wywiadzie

Tabela 3. **Kryteria Hestia.** Spełnienie co najmniej jednego kryterium wyklucza możliwość leczenia w warunkach ambulatoryjnych. [47]

Wysoką skuteczność skali sPESI i kryteriów Hestia w selekcji kandydatów do leczenia ambulatoryjnego wykazano w wieloośrodkowym badaniu HOME-PE. Pacjentów randomizowano do grup kwalifikowanych do leczenia ambulatoryjnego na podstawie jednej z dwóch wskazanych skal. Warto dodać, że ostateczna decyzja dotycząca miejsca leczenia należała do lekarza prowadzącego, pomimo niskiego ryzyka według sPESI lub kryteriów Hestia odpowiednio 136 z 477 (28,5%) oraz 13 z 388 (3,4%) pacjentów pozostawiono w szpitalu. Odwrotnie, pomimo podwyższonego ryzyka odpowiednio 3,3% i 0,5% chorych odmówiło hospitalizacji. Ostatecznie, 358 pacjentów ocenionych na podstawie sPESI oraz 378 kwalifikowanych na podstawie kryteriów Hestia skierowano do leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako nawrotowa VTE lub poważne krwawienie, lub zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 30-dniowej obserwacji, wystąpił odpowiednio u 1,33% i 1,11%. W żadnej z grup nie stwierdzono zgonu z powodu zatorowości płucnej, nawrotu zatorowości płucnej ani destabilizacji hemodynamicznej [49]. Jednak metaanaliza przeprowadzona przez Becattini i wsp. oraz kolejna, przeprowadzona przez Barco i wsp., wskazują, że wśród pacjentów zakwalifikowanych za pomocą omawianych narzędzi klinicznych do kategorii niskiego ryzyka, istnieje pewna grupa (ok 0,7%) zagrożona wczesnym zgonem oraz sugerują, że pomocne może być pogłębienie diagnostyki o badania laboratoryjne oraz ocenę RVD, celem bardziej precyzyjnego, a zarazem bezpieczniejszego, doboru chorych kwalifikowanych do leczenia w warunkach ambulatoryjnych [50,51].

5.5.2 Ocena biomarkerów

Nie mniej istotną rolę niż ocena kliniczna w stratyfikacji ryzyka u chorych z APE odgrywa ocena biomarkerów laboratoryjnych. Spośród nich silnie ugruntowaną pozycję w ocenie rokowania zajmuje ocena stężenia troponin. Troponiny to białka wchodzące w skład aparatu kurczliwego mięśni poprzecznie prążkowanych, których sercowe izoformy (cTnT [*cardiac troponin T*] i cTnI [*cardiac troponin I*]) są wysoce specyficzne dla mięśnia sercowego, ich podwyższone stężenie w surowicy odzwierciedla uszkodzenie miokardium. Uważa się, że przyczyną elewacji stężenia troponin w APE jest niedokrwienne uszkodzenie mięśnia prawej komory wskutek wzmożonego zapotrzebowania na tlen przy niedostatecznej jego podaży, wynikającej zarówno z APE *per se*, jak również zaburzeń krążenia wieńcowego wywołanych przez kompresję drobnych naczyń wieńcowych przez nadmiernie naprężony mięsień RV. Przypuszcza się,

że w mniej nasilonych przypadkach może dochodzić do uwalniania troponin przez błonę komórkową wskutek odwracalnego uszkodzenia komórek mięśnia sercowego, wywołanego przez nagły wzrost obciążenia następczego [52]. W badaniu oceniającym kinetykę stężenia troponin u pacjentów z APE bez istotnej choroby wieńcowej wykazano, że wartości stężenia przekraczały wartość progową w ciągu 8 godzin od przyjęcia, mediana czasu do osiągnięcia wartości szczytowej wynosiła 10 godzin, natomiast mediana czasu utrzymywania się stężenia powyżej wartości progowej wynosiła 30 godzin dla cTnI i 35 godzin dla cTnT. W porównaniu do wartości obserwowanych przy zawale serca, stężenie troponin osiągało niższe wartości oraz pozostawało powyżej progu odcięcia przez krótszy okres [53]. Elewacja stężenia troponin dotyczy od ok 35% pacjentów hospitalizowanych z powodu APE, odsetek ten wzrasta do ok 65% przy zastosowaniu testów wysokoczułych (*high-sensitive cardiac troponin T*, hs-cTnT, *high-sensitive cardiac troponin I*, hs-cTnI) [54, 55, 56]. Dostarczono licznych dowodów naukowych na wpływ podwyższonego stężenia troponin sercowych w surowicy na rokowanie w APE. Metaanaliza, uwzględniająca dane 7276 pacjentów z 26 badań klinicznych, wykazała, że nieprawidłowe stężenie troponin wiązało się z niemal pięciokrotnie większym ryzykiem zgonu (OR 4,8; 95% CI: 3,25 – 7,08) oraz niemal czterokrotnie większym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych (OR 3,65; 95% CI 2,41 – 5,53). Wyniki pozostawały spójne dla oznaczeń cTnT i cTnI. Nieprawidłowe stężenie hs-cTnT przekładało się na niemal siedmiokrotnie większe ryzyko zgonu (OR 7,86; 95% CI 2,94-21,00) przy czułości na poziomie 92% [54]. Interesujących danych dostarczyło badanie przeprowadzone przez Lankeit i wsp., do którego włączono 156 chorych z rozpoznaniem APE bez hipotensji przy przyjęciu do szpitala. Wykazano, że oznaczenie hs-cTnT charakteryzowało się 100% czułością w przewidywaniu poważnych zdarzeń niepożądanych w 30-dniowej obserwacji, zdefiniowanych jako zgon, konieczność zastosowania wlewu amin presyjnych, intubacji dotchawiczej lub resuscytacji krążeniowo-oddechowej. Dla porównania, przy zastosowaniu konwencjonalnego testu 50% pacjentów z powikłanym przebiegiem choroby zostałyby błędnie sklasyfikowanych do grupy niskiego ryzyka [55]. Przedstawiono również dowody na związek hs-cTnI z rokowaniem. W analizie danych 459 pacjentów z rozpoznaniem APE bez hipotensji w chwili rozpoczęcia hospitalizacji wykazano, że nieprawidłowe stężenie hs-cTnI wiązało się ze znamienne większym ryzykiem zarówno powikłań wewnątrzszpitalnych (zgon lub dekompensacja hemodynamiczna) (OR 6,5; 95% CI 1,9-22,4), jak i ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (OR 3,7;

95% CI 1,0-13,3). Przyjęta wartość progowa na poziomie 16 pg/ml charakteryzowała się relatywnie niską wartością predykcyjną dodatnią (*positive predictive value*, PPV) (8,1%) przy wysokiej wartości predykcyjnej ujemnej (*negative predictive value*, NPV) dla powikłań wewnątrzszpitalnych (98,7%). Warto odnotować silną korelację pomiędzy stężeniem hs-cTnI i hs-cTnT, co przemawia za równoważnością obydwu oznaczeń w procesie stratyfikacji ryzyka [56]. Wpływ elewacji stężenia troponin na rokowanie wykazano również w wyselekcjonowanych grupach pacjentów niskiego ryzyka na podstawie oceny klinicznej. Barco i wsp. przeprowadzili metaanalizę, obejmującą 3295 pacjentów niskiego ryzyka w oparciu o skale PESI, sPESI lub kryteria Hestia. U 26% pacjentów stwierdzono podwyższone stężenie troponin, wczesna śmiertelność ogólna w tej grupie wyniosła 3,8% (95% CI 2,1-6,8%) przy 0,5% (95% CI 0,2-1,3%) w grupie bez elewacji stężenia troponin, co przekładało się na 6-krotnie większe ryzyko zgonu (OR 6,25; 95% CI 1,95-20,05). Wykazano również istotny wpływ na śmiertelność w 90-dniowej obserwacji, która wyniosła odpowiednio 28,6% (95% CI 13,4-50,8%) i 5,3% (95% CI 2,2-12%) w grupie z dodatnim i ujemnym wynikiem oznaczenia troponin (OR 8,72; 95% CI 2,05-37,05) [50]. Zbliżonych wyników dostarczyła metaanaliza przeprowadzona przez Becattini i wsp. Podwyższone stężenie troponin wiązało się z większą śmiertelnością zarówno krótkoterminową (okres hospitalizacji lub 30-dniowa obserwacja) (OR 2,78; 95% CI 1,06–7,26), jak i po 3 miesiącach (OR 3,68; 95% CI 1,75–7,74) [51]. Aktualne wytyczne zwracają wprawdzie uwagę na wysoką NPV dla wysokoczułych testów troponinowych dla predykcji wczesnego zgonu przy względnie niskiej swoistości, w związku z czym zalecają interpretację łącznie z wynikami badań obrazowych oraz oceny klinicznej [1].

Istotną rolę w stratyfikacji ryzyka odgrywa również oznaczenie stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP). Jest to fragment prohormonu wydzielanego przez kardiomiocyty głównie w odpowiedzi na rozciągnięcie ścian serca. Jego podwyższone stężenie w surowicy można zaobserwować w stanach związanych z przerostem ścian komór lub ich nadmiernym naprężeniem, co ma miejsce przede wszystkim w niewydolności serca, ale także np. w przebiegu wad zastawkowych, niewydolności nerek oraz również APE. Sekrecja peptydu natriuretycznego typu B (*B-type natriuretic peptide*, BNP) w APE jest skutkiem rozstrzeni prawej komory wtórnej do nagłego wzrostu obciążenia następczego. BNP odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy

w zakresie gospodarki płynowej oraz stabilizacji ciśnienia tętniczego, efekt jego działania obejmuje wazodylatację, stymulację diurezy, hamowanie wydzielania reniny i aldosteronu oraz przerostu kardiomiocytów. NT-proBNP osiąga w surowicy kilkukrotnie wyższe stężenia od aktywnej biologicznie cząsteczki BNP, dzięki czemu dużo częściej wykorzystywany jest w badaniach laboratoryjnych [57,58]. W literaturze dostępna jest duża liczba przekonujących dowodów na przydatność oznaczeń BNP i NT-proBNP na potrzeby oceny rokowania w APE. Metaanaliza, przeprowadzona przez Kłoka i wsp., obejmująca 1132 niewyselekcjonowanych pacjentów z APE, wykazała nieprawidłowe stężenie peptydów natriuretycznych u 51% z nich, potwierdzono również korelację pomiędzy cechami RVD w badaniach obrazowych a nieprawidłowym stężeniem badanych biomarkerów. Śmiertelność ogólna w grupie z podwyższonym stężeniem BNP i NT-proBNP była odpowiednio sześciokrotnie (OR 6,5; 95% CI 2,0 – 21) i niemal dziewięciokrotnie większa (OR 8,7; 95% CI 2,8 - 27). Ponadto 37% (95% CI 28-46%) pacjentów z nieprawidłowym stężeniem BNP doświadczyło istotnych powikłań w porównaniu do 13% (95% CI 9,1-19%) w grupie z prawidłowym wynikiem oznaczenia, co przekładało się na sześciokrotnie większe ryzyko powikłań (OR 6,5; 95% CI 3,6-11). Zbliżone wyniki uzyskano dla oceny NT-proBNP: 32% (95% CI: 27-38%) powikłanych przypadków w grupie z nieprawidłowym stężeniem oraz 5,3% (95% CI 2,8 – 9,1) w grupie z prawidłowym wynikiem (OR 7,5; 95% CI 3,8-15). Podobnie jak w przypadku troponin, autorzy zwracają uwagę przede wszystkim na wysoką NPV dla powikłanego przebiegu choroby i zgonu [59]. Udowodniono również przydatność oznaczeń NT-proBNP u pacjentów niskiego ryzyka na podstawie oceny klinicznej. Podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych w tej grupie wiązały się z kilkukrotnie większą śmiertelnością ogólną w 30-dniowej obserwacji lub w trakcie hospitalizacji (OR 6,69; 95% CI 1,29–34,6). Warto zaznaczyć, że żaden z pacjentów z prawidłowym wynikiem nie zmarł z powodu APE w 3-miesięcznej obserwacji [51]. W innej analizie zebrano dane jedynie dla zgonów z powodu APE, które również występowały istotnie częściej w przypadku nieprawidłowych stężeń peptydów natriuretycznych (1,7% [95% CI 0,4–6,9%] vs. 0,4% [95% CI 0,1–1,1%]; OR 3,71 [95% CI: 0,81–17,02]) [50]. Kwestią dyskusyjną pozostaje ustalenie optymalnej wartości progowej dla stężenia NT-proBNP. W wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym na grupie 152 pacjentów, wykazano bezpieczeństwo leczenia ambulatoryjnego w przypadku normotensji oraz stężenia NT-proBNP poniżej 500pg/ml. Zarówno w 10-dniowej, jak i 3-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono zgonów, poważnych krwawień ani

nawrotowej APE. 7 pacjentów wymagało ponownej hospitalizacji w ciągu 10 dni od włączenia do badania, z czego 4 przypadki nie były związane z APE [60]. W innym badaniu, przeprowadzonym na grupie 688 pacjentów stabilnych hemodynamicznie, wykazano najwyższą skuteczność w przewidywaniu powikłanego przebiegu choroby (wlew katecholamin, intubacja dotchawicza, resuscytacja krążeniowo-oddechowa lub zgon z powodu APE) dla wartości progowej 600pg/ml (86% czułość, 50% swoistość, OR 6,04 [95% CI 2,07-17,59]) [61]. Wytyczne ESC z 2019 r. sugerują wartość <500pg/ml dla prognozowania łagodnego przebiegu choroby, natomiast celem zwiększenia swoistości w przewidywaniu poważnych zdarzeń niepożądanych proponowana jest wartość >600pg/ml [1].

Znany jest szereg innych biomarkerów, które mogą być pomocne w stratyfikacji ryzyka APE, jednak to troponiny i peptydy natriuretyczne mają w chwili obecnej największe znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Jako alternatywny w stosunku do troponiny marker uszkodzenia mięśnia sercowego wymieniane jest sercowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (*heart-type fatty acid-binding protein*, H-FABP). Jego przewaga polega na dużo szybszym osiągnięciu wartości wykrywalnych metodami laboratoryjnymi od zadziałania czynnika uszkadzającego (90 minut w porównaniu do kilku godzin w przypadku troponin). Metaanaliza, obejmująca 1680 pacjentów, udowodniła przydatność oznaczenia stężenia tego biomarkera w ocenie rokowania, wykazała istotnie częstsze występowanie powikłań w 30-dniowej obserwacji w przypadku podwyższonego stężenia H-FABP (26,2% vs. 4,7%; OR: 17,67 [95% CI: 6,02-51,89]), odnotowano także istotnie większą śmiertelność ogólną (26,8% vs 1,6%; OR: 32,94 [95% CI: 8,80-123,21]) [62].

Kolejnym biomarkerem, mogącym mieć istotne znaczenie w rokowaniu u pacjentów z APE, jest różnicujący czynnik wzrostu 15 (*growth differentiation factor 15*, GDF-15). Jest to peptyd z rodziny transformującego czynnika wzrostu β , produkowany przez makrofagi oraz inne typy komórek w odpowiedzi na stres oksydacyjny lub cytokiny prozapalne. W warunkach fizjologicznych nie jest produkowany przez mięsień sercowy, do jego ekspresji dochodzi w odpowiedzi na uszkodzenie niedokrwienne, zapalne lub przeciążenie [63]. W warunkach eksperymentalnych wykazano kardioprotekcyjny wpływ GDF-15, jego obecność pozwalała ograniczyć zasięg uszkodzenia wywołanego niedokrwieniem, wpływała również hamująco na proces zapalny oraz przerost miokardium [64, 65]. Dostarczono

licznych dowodów na negatywny wpływ podwyższonych stężeń GDF-15 na rokowanie przede wszystkim w niewydolności serca oraz chorobie wieńcowej, ale także w APE [66, 67]. W prospektywnym badaniu, do którego włączono 123 pacjentów z APE, zidentyfikowano GDF-15 jako niezależny predyktor ciężkich powikłań w ciągu 30 dni oraz śmiertelności w długoterminowej obserwacji [68]. W innym badaniu, przeprowadzonym na grupie 77 chorych, wykazano przydatność oznaczeń tego biomarkera w przewidywaniu destabilizacji hemodynamicznej i powikłań krwotocznych w czasie hospitalizacji [69]. Niemniej jednak w Wytycznych ESC z 2019r. nie sformułowano zaleceń oznaczenia stężenia GDF-15 w ramach stratyfikacji ryzyka.

Podwyższone stężenie mleczanów w surowicy odzwierciedla nasilenie beztlenowej przemiany glukozy i wynika z niedostatecznego zaopatrzenia tkanek w tlen, co może mieć miejsce w zaawansowanych postaciach APE. W prospektywnym badaniu, obejmującym 270 chorych, stężenie mleczanu przekraczające 2 mmol/l oceniono jako niezależny czynnik predykcyjny zgonu oraz destabilizacji hemodynamicznej w 30-dniowej obserwacji [70]. Również w wyselekcjonowanej grupie pacjentów normotensyjnych nieprawidłowe stężenie mleczanów wiązało się z istotnie częstszym występowaniem poważnych powikłań w 7-dniowej obserwacji oraz odwrotnie – pacjenci z powikłanym przebiegiem choroby mieli istotnie większe stężenie mleczanów w surowicy [71].

Przedstawiono również dowody na przydatność w stratyfikacji ryzyka rutynowo wykonywanych u większości hospitalizowanych chorych badań takich jak stężenie sodu w surowicy czy ocena kalkulowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (*estimated glomerular filtration ratio*, eGFR). Według autorów metaanalizy obejmującej 18616 pacjentów, śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród chorych z hiponatremią wyniosła 12,9% w porównaniu do 2,3% wśród pozostałych pacjentów (OR 5,6 [95% CI: 3,4 – 9,1]). Również śmiertelność w 30-dniowej obserwacji była istotnie większa (15,9% vs 7,4%; OR 3,2 [95% CI: 1,65 - 5,8]). Mechanizm łączący hiponatremię z ryzykiem zgonu w przebiegu APE pozostaje niejasny. Przypuszcza się, że hiponatremia może odzwierciedlać aktywację neurohormonalną wtórną do ostrego nadciśnienia płucnego i dysfunkcji prawej komory, inne hipotezy określają hiponatremię jako efekt niedożywienia lub współistniejących chorób, dodatkowo obciążających rokowanie, jak np. niewydolność serca czy marskość wątroby [72]. Natomiast w wieloośrodkowym badaniu obejmującym 2845 pacjentów zidentyfikowano obniżony wskaźnik filtracji

kłębuszkowej ($\text{eGFR} \leq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) przy przyjęciu jako niezależny predyktor zgonu i powikłań krwotocznych w 30- dniowej oraz 180-dniowej obserwacji [73].

W ostatnich latach dostarczono również dowodów na użyteczność oznaczenia stężenia kopeptyny w surowicy w ramach oceny rokowania. W odpowiedzi na stres, hipotensję oraz ograniczenie przepływu przez tkanki, jak również w następstwie aktywacji współczulnego układu nerwowego dochodzi do uwalniania wazopresyny, która wywiera m.in. działanie naczynioskurczowe oraz za pośrednictwem receptorów zlokalizowanych w dystalnych częściach nefronu prowadzi do retencji wody. Czas półtrwania wazopresyny w surowicy jest dość krótki (do ok. 20 minut), jest ona również wysoce niestabilna w surowicy oraz silnie wiąże się z płytkami krwi, co sprawia że wiarygodna ocena jej stężenia w surowicy jest znacznie utrudniona. Jako zastępczy marker sekrecji wazopresyny zaproponowany został fragment jej prekursora – kopeptyna, której ocena laboratoryjna pozbawiona jest wyżej wymienionych ograniczeń [74]. Przyjmuje się, że w APE podwyższone stężenie kopeptyny odzwierciedla zaburzenia hemodynamiczne wtórne do RVD, inaczej niż troponina uwalniana w przebiegu uszkodzenia kardiomiocytów lub peptydy natriuretyczne wydzielane w odpowiedzi na rozciągnięcie mięśnia sercowego. W wieloośrodkowym badaniu, do którego włączono 843 pacjentów bez hipotensji w chwili rozpoznania APE, wykazano, że nieprawidłowe stężenie kopeptyny wiązało się z kilkukrotnie większym ryzykiem powikłanego przebiegu oraz zgonu z powodu APE w 30-dniowej obserwacji [75].

5.5.3 Badania obrazowe

Echokardiografia jest najważniejszym badaniem umożliwiającym ocenę RVD, która najczęściej definiowana jest jako poszerzenie jamy prawej komory lub zwiększony stosunek końcoworozkurczowego wymiaru poprzecznego prawej i lewej komory w projekcji koniuszkowej czterojamowej (RV/LV), a także hipokineza wolnej ściany prawej komory, wyrażona przez zmniejszoną amplitudę przemieszczenia skurczowego pierścienia trójdzielnego (*tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE). Za RVD przemawia również podwyższony $> 30 \text{ mmHg}$ maksymalny gradient fali zwrotnej trójdzielnej (*tricuspid regurgitated peak gradient*, TRPG), co odpowiada nieprawidłowej różnicy ciśnień pomiędzy RV a RA. Inne parametry sugerujące RVD to skurczowe spłaszczanie przegrody międzykomorowej, skrócenie czasu akceleracji wyrzutu do tętnicy płucnej oraz poszerzenie żyły głównej dolnej z upośledzeniem jej podatności

oddechowej [76]. W grupie 511 chorych z rozpoznaniem APE badanie echokardiograficzne wykazało prawidłową funkcję RV u ok. 33%, najczęstszą nieprawidłowością dotyczącą wymienionych powyżej parametrów był podwyższony TRPG (46%), natomiast RVD, zdefiniowaną jako współistnienie $RV/LV > 0,9$ oraz hipokinezę wolnej ściany RV, stwierdzono u 20% chorych [76]. Dane z badań klinicznych i metaanaliz dowodzą związku pomiędzy stwierdzoną RVD a ryzykiem zgonu, jednak w różnych opracowaniach występują istotne różnice w zakresie PPV (58% vs 7,6%) i NPV (60% vs 97,6%). Różnice te wynikają w dużej mierze z rozbieżności w przyjętej definicji RVD pomiędzy poszczególnymi badaniami [77, 78]. Spośród wymienionych parametrów echokardiograficznych największe znaczenie w stratyfikacji ryzyka wydaje się mieć stosunek RV/LV w projekcji koniuszkowej czterojamowej oraz TAPSE. Analiza 411 pacjentów z APE bez hipotensji w chwili rozpoznania ujawniła TAPSE jako jedyny niezależny czynnik ryzyka zgonu z powodu APE lub dekompensacji hemodynamicznej, wymagającej ratunkowej trombolizy. Hipokineza wolnej ściany prawej komory, zdefiniowana jako obniżenie TAPSE poniżej 15 mm, wiązała się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Odwrotnie, $TAPSE > 20$ mm pozwalało sklasyfikować chorych do grupy niskiego ryzyka powikłań [79]. Obiecującym rokowniczo echokardiograficznym parametrem jest stosunek $TAPSE/sPAP$ (skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej; ang. *systolic pulmonary artery pressure*) [80].

Prawidłowe wykonanie i interpretacja badania echokardiograficznego wymaga dużego doświadczenia, co stanowi jego istotną wadę i warunkuje ograniczoną dostępność. Alternatywą jest ocena cech RVD w CTPA – badaniu na podstawie którego w zdecydowanej większości przypadków stawiane jest rozpoznanie APE oraz dużo szerzej dostępnego w oddziałach ratunkowych. Jednak podobnie jak w przypadku echokardiografii, precyzyjna definicja RVD pozostaje przedmiotem dyskusji. Przy zastosowaniu echokardiografii jako badania referencyjnego, poszerzenie prawej komory definiowane jako stosunek $RV/LV > 0,9$ w CTPA umożliwiało rozpoznanie RVD z 92% czułością i 52% swoistością. Podniesienie wartości progowej do 1 umożliwiło uzyskanie większej swoistości (72%) przy zachowaniu relatywnie wysokiej czułości (85%). Stosunek $RV/LV > 0,9$ wiązał się z istotnie większym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (*hazard ratio*, $HR = 2,8$) i destabilizacji hemodynamicznej ($HR = 4$). Warto zauważyć, że w grupie bez rozpoznanej w ten sposób RVD nie odnotowano zgonów z powodu APE, jednakże była ona stwierdzona u 66% badanych chorych [81].

Metaanaliza, uwzględniająca dane ponad 13000 pacjentów z rozpoznaniem APE, wykazała, że nieprawidłowy stosunek RV/LV w CTPA wiązał się ze znamienne większym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (OR 2,5; 95% CI 1,8 – 3,5), jak również zgonu z powodu APE (OR 5; 95% CI 2,7-9,2). Spośród innych parametrów oceniono również spłaszczanie przegrody międzykomorowej, którego obecność wiązała się z większą śmiertelnością ogólną (OR 1,7; 95% CI 1,2-2,4) oraz śmiertelnością związaną z APE (OR 2,35; 95% CI 1,27 – 4,34). Wykazano również związek pomiędzy obecnością zarzucania kontrastu do żyły głównej dolnej a zwiększoną śmiertelnością ogólną (OR 2,2; 95% CI 1,5 – 3,2). Warto zwrócić uwagę na dużo mniej wyraźny wpływ ładunku i dystrybucji skrzeplin na rokowanie, nie wykazano związku pomiędzy ładunkiem skrzeplin a śmiertelnością ogólną. Przedstawiono dane mogące sugerować wpływ na śmiertelność związaną z APE, jednak autorzy zwracają uwagę na stosunkowo niewielką grupę, dla której dostępne były dane pozwalające na wykonanie obliczeń (260 chorych). Ponadto, proksymalna lokalizacja skrzeplin pozostawała bez wpływu zarówno na liczbę zgonów z dowolnej przyczyny jak i związanych z APE. Najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem tych wyników jest fakt, że na nasilenie APE wpływa nie tylko ładunek i dystrybucja materiału zatorowego, ale również czynniki związane z pacjentem, jak np. wiek czy choroby współistniejące [82]. Ocena wpływu RVD ocenionej w CTPA na rokowanie w wyselekcjonowanej grupie pacjentów zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka na podstawie danych klinicznych pozostaje kwestią dyskusyjną. W badaniu, do którego włączono 779 pacjentów z niskim ryzykiem ocenionym na podstawie skali sPESI, RVD była częstym znaleziskiem (odpowiednio 54% i 38% ze stosunkiem RV/LV > 0.9 oraz >1.0), nie przekładała się natomiast na zwiększone ryzyko zgonu. Autorzy wskazali jednak na możliwość wykazania wpływu na rokowanie przy zastosowanie wyższej wartości progowej [83]. Z drugiej strony badanie, obejmujące 585 pacjentów z rozpoznaną APE, zidentyfikowało RVD, definiowaną jako stosunek RV/LV >1, jako czynnik wpływający niekorzystnie na rokowanie niezależnie od punktacji w skali PESI [84]. Dane te wskazują na konieczność zintegrowanego podejścia do oceny rokowania u chorych z APE, raczej uwzględniającego wiele danych niż skupiającego się na pojedynczym parametrze.

5.5.4 Strategia całościowej stratyfikacji ryzyka

Każdy pacjent z APE w chwili postawienia rozpoznania wymaga oceny ciężkości choroby, przeprowadzonej na podstawie oceny ryzyka zgonu w czasie hospitalizacji lub

w 30-dniowej obserwacji, w oparciu o integrację parametrów omówionych powyżej. W pierwszej kolejności należy ocenić stan hemodynamiczny pacjenta, chorzy z niestabilnością hemodynamiczną, zdefiniowaną jako zatrzymanie krążenia, wstrząs lub hipotensja bez innej uchwytnej przyczyny, stanowią grupę wysokiego ryzyka wczesnego zgonu i niezależnie od pozostałych czynników wymagają najczęściej niezwłocznego leczenia reperfuzyjnego (trombolitycznego lub zabiegowego). Pozostali pacjenci podlegają dalszej ocenie. Do grupy niskiego ryzyka zaliczają się osoby z odpowiednio niską punktacją w skali PESI (I lub II klasa) lub sPESI (0 punktów), bez cech RVD w badaniach obrazowych. Co istotne, oznaczenie stężenia troponin u tych chorych traktowane jest jako opcjonalne, jednak jeśli zostało wykonane nie powinno przekraczać wartości progowej. Do grupy pośredniego-wysokiego ryzyka zaliczają się chorzy z cechami RVD w badaniach obrazowych oraz podwyższonym stężeniem troponin. Są to osoby zagrożone destabilizacją hemodynamiczną, wymagający w związku z tym ścisłego monitorowania we wstępnym okresie leczenia. U części z tych chorych dojdzie do pogorszenia stanu hemodynamicznego i będą oni wymagali leczenia reperfuzyjnego. Pozostałe osoby, tj. pacjenci klas III-V wg PESI lub >1pkt w sPESI i/lub spełniający jedno z dwóch kryteriów: RVD w badaniach obrazowych lub podwyższone stężenie troponin, stanowią grupę pośredniego-niskiego ryzyka. Według Wytycznych ESC z 2019 r. inne badania laboratoryjne, takie jak ocena stężenia NT-proBNP, H-FABP lub kopeptyny, mogą pełnić rolę pomocniczą, jednak najważniejsze znaczenie przypisuje się oznaczeniu stężenia troponin, ocenie RVD w badaniach obrazowych oraz ocenie klinicznej za pomocą skali PESI lub jej uproszczonej wersji [1]. Zasady stratyfikacji ryzyka przedstawiono w Tabeli 4.

Ryzyko wczesnego zgonu		Wskaźniki ryzyka			
		Niestabilność hemodynamiczna	Klasa PESI III-IV lub sPESI ≥ 1	RVD w CTPA lub echokardiografii	Podwyższone stężenie troponin
Wysokie		+	nd	Nd	Nd
Pośrednie	Pośrednie wysokie	-	+	+	+
	Pośrednie niskie	-	+	Jedno lub żadne	
Niskie		-	-	-	Opcjonalne, jeśli ocenione: -

Tabela 4. Klasyfikacja ciężkości zatorowości płucnej i ryzyka wczesnego (wewnątrzszpitalnego lub 30-dniowego) zgonu [1] +: obecne; -: nieobecne; nd – nie dotyczy

6. Uzasadnienie wyboru tematu pracy i połączenia przedstawionych publikacji w cykl

Publikacje nr 1 i 2 prezentują wyniki analizy *post hoc* danych zebranych w latach 2006-2019 w ramach prospektywnego jednoośrodkowego badania obserwacyjnego „PE-Aware” (ClinicalTrials.gov: NCT03916302). Badanie oryginalne zaprezentowane w Publikacji nr 1 („Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism”, *Journal of Clinical Medicine*, 2023;12(4):1276) opisuje wartość oznaczenia stężenia troponin w porównaniu do badania echokardiograficznego, wykonanych w chwili potwierdzenia rozpoznania choroby, w predykcji poważnych zdarzeń niepożądanych w trakcie hospitalizacji wśród pacjentów z APE, zakwalifikowanych do grupy niskiego ryzyka na podstawie oceny na podstawie skali sPESI. Kolejna analiza, przedstawiona w Publikacji nr 2 („Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study”, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2024 Online ahead of print), dostarcza dowodów na potencjalną przydatność oznaczenia stężenia NT-proBNP w ramach pogłębionej stratyfikacji ryzyka w analogicznej grupie pacjentów. Pacjenci byli rekrutowani do obu analiz ze wspólnej bazy danych, na podstawie zbliżonych kryteriów włączenia (0 punktów w skali sPESI oraz odpowiednio znane stężenie troponiny lub NT-proBNP przy przyjęciu do szpitala). Obie prace poszerzają dotychczasową wiedzę na temat oceny rokowania w ostrym okresie APE, całość zebranych danych umożliwia zaproponowanie schematu umożliwiającego prostą selekcję pacjentów z APE, którzy mogą być bezpiecznie leczeni w warunkach ambulatoryjnych oraz może stanowić punkt wyjścia dalszych badań.

7. Założenia i cel pracy

Założenia pracy:

1. Wśród pacjentów z APE istnieje grupa chorych, która może być bezpiecznie leczona w warunkach ambulatoryjnych.
2. Obecnie brakuje jednoznacznych kryteriów pozwalających kwalifikować pacjentów z APE do leczenia ambulatoryjnego.
3. Wśród pacjentów z APE i punktacją w skali sPESI wynoszącą 0 podwyższone stężenie troponin i/lub NT-proBNP niezależnie obciążają krótkoterminowe rokowanie.

Cele pracy:

1. Ocena kliniczna oraz analiza stężeń biomarkerów pacjentów z APE.
2. Ocena wpływu nieprawidłowych stężeń troponin i NT-proBNP na rokowanie w grupie pacjentów z APE i punktacją w skali sPESI wynoszącą 0.
3. Określenie wartości progowych dla stężeń troponin i NT-proBNP u pacjentów z punktacją w skali sPESI wynoszącą 0 pozwalających przewidzieć ciężkie powikłania związane z APE.
4. Przedstawienie kryteriów pozwalających na kwalifikację pacjentów z APE do leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

8. Kopie opublikowanych prac

8.1 Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism



Journal of
Clinical Medicine



Article

Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism

Bartosz Karolak ^{1,*}, Michał Ciurzyński ¹, Marta Skowrońska ¹, Katarzyna Kurnicka ¹, Magdalena Plywaczewska ², Aleksandra Furdyna ¹, Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz ¹, Barbara Lichodziejewska ¹, Szymon Pachó ¹, Michał Machowski ¹, Piotr Bienias ¹, Małgorzata Wiśniewska ³, Marek Gołębiowski ³ and Piotr Pruszczyk ¹

¹ Department of Internal Medicine & Cardiology, Medical University of Warsaw, Lindleya 4 St., 02-005 Warsaw, Poland

² Department of Pulmonary Circulation, Thromboembolic Diseases and Cardiology, European Health Center, Centre of Postgraduate Medical Education, Borowa 14/18 St., 05-400 Otwock, Poland

³ Department of Clinical Radiology, Medical University of Warsaw, Chałubińskiego 5 St., 02-004 Warsaw, Poland

* Correspondence: b.karolak92@gmail.com

Abstract: Introduction: Although in the non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC) era majority of low-risk acute pulmonary embolism (APE) patients can be treated at home, identifying those at very low risk of clinical deterioration may be challenging. We aimed to propose the risk stratification algorithm in sPESI 0 point APE patients, allowing them to select candidates for safe outpatient treatment. Materials and methods: Post hoc analysis of a prospective study of 1151 normotensive patients with at least segmental APE. In the final analysis, we included 409 sPESI 0 point patients. Cardiac troponin assessment and echocardiographic examination were performed immediately after admission. Right ventricular dysfunction was defined as the right ventricle/left ventricle ratio (RV/LV) > 1.0. The clinical endpoint (CE) included APE-related mortality and/or rescue thrombolysis and/or immediate surgical embolectomy in patients with clinical deterioration. Results: CE occurred in four patients who had higher serum troponin levels than subjects with a favorable clinical course (troponin/ULN: 7.8 (6.4–9.4) vs. 0.2 (0–1.36) $p = 0.000$). Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve for troponin in the prediction of CE was 0.908 (95% CI 0.831–0.984; $p < 0.001$). We defined the cut-off value of troponin at >1.7 ULN with 100% PPV for CE. In univariate and multivariate analysis, elevated serum troponin level was associated with an increased risk of CE, whereas RV/LV > 1.0 was not. Conclusions: Solely clinical risk assessment in APE is insufficient, and patients with sPESI 0 points require further assessment based on myocardial damage biomarkers. Patients with troponin levels not exceeding 1.7 ULN constitute the group of “very low risk” with a good prognosis.

Keywords: pulmonary embolism; risk stratification; troponin; echocardiography



Citation: Karolak, B.; Ciurzyński, M.; Skowrońska, M.; Kurnicka, K.; Plywaczewska, M.; Furdyna, A.; Perzanowska-Brzeszkiewicz, K.; Lichodziejewska, B.; Pachó, S.; Machowski, M.; et al. Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1276. <https://doi.org/10.3390/jcm12041276>

Academic Editor: Romain Chopard

Received: 27 December 2022

Revised: 29 January 2023

Accepted: 2 February 2023

Published: 6 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Acute pulmonary embolism (APE) is one of the most frequent causes of cardiovascular mortality worldwide [1]. Numerous predisposing genetic and environmental factors are known, such as lower limb fracture and joint replacement, major trauma, surgery, other causes of immobility, neoplastic diseases, estrogen use, pregnancy, and others [1]. Moreover, COVID-19 is a new, strong risk factor for APE, which is likely to increase the frequency of APE in the general population [2,3].

Myocardial damage caused by APE depends on the percentage of the pulmonary arterial bed involved. Occlusion of a single segmental pulmonary artery may remain asymptomatic and clinically inconsequential. On the other hand, obstruction of pulmonary arteries by large thrombi may result in significant growth of pulmonary vessel resistance,

which triggers compensatory mechanisms increasing heart rate and right ventricular (RV) contractility in order to maintain flow through occluded vessels. As a consequence, RV oxygen demand rises, which, in case of inadequate supply, may damage the cardiomyocytes. RV distress may be detected using imaging studies (e.g., echocardiography, computed tomography (CT)), whereas elevated serum troponin level demonstrates myocardial injury. Another biomarker specific to APE mentioned in the guidelines is d-dimers. However, its clinical use is currently limited to diagnostic processes rather than risk stratification [1].

The clinical spectrum of APE is broad; therefore, risk stratification of early death is mandatory to establish an appropriate management strategy. Current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) propose a stepwise risk stratification approach, using a combination of clinical findings, imaging, and biochemical markers, to distinguish between patients with high, intermediate, and low risk of an early adverse outcome [1]. Hemodynamic instability is a rare form of clinical manifestation, as it indicates central and/or extensive APE with markedly reduced hemodynamic reserve. Mortality in this group exceeds 15%, increasing to 65% when associated with cardiac arrest [4]; therefore, such patients require prompt diagnosis and reperfusion treatment [5].

The vast majority of APE patients are hemodynamically stable at hospital admission; however, the risk of further clinical deterioration can not be neglected. Thus, early risk assessment is the key to successful APE management. One of the most challenging tasks is to identify, within the large group of normotensive and apparently stable patients, those at “very low” risk to permit early discharge and ambulatory treatment [6,7]. Avoiding unnecessary hospitalization reduces treatment costs, improves the quality of patients’ lives, and reduces the burden on healthcare during the COVID-19 pandemic [8,9]. In the era of vitamin K antagonists (VKAs), ambulatory treatment of APE patients was difficult. However, according to the current guidelines, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) nowadays are the standard of care for the treatment of APE [1]. The factor Xa inhibitors (apixaban and rivaroxaban) can be administered as a single oral drug regimen from the first day of therapy, obviating the need for initial parenteral treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH). Thus, the majority of “very low” risk patients can be treated with factor Xa inhibitor at home [6,10,11]. There is evidence that the classification of APE patients into the low-risk category solely on the basis of clinical parameters is insufficient, and RV function and injury should be assessed (imaging and biomarkers approach) [1,6,12]. Therefore, we aimed to propose the risk stratification algorithm in sPESI 0 point APE patients, allowing them to identify those with a “very low” risk of clinical deterioration which can be safely treated in ambulatory care.

2. Materials and Methods

This was an analysis of the ongoing prospective observational study “PE-Aware”, registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (unique identifier NCT03916302). This study was approved by the local ethics committee. The ethics approval number is KB 88/2008.

2.1. Study Population

We analyzed data of 1151 adults (517 males (M), 634 females (F), age median = 67 (51;79)), consecutive APE patients, managed in a single referral center during the period January 2006–December 2019. All patients were hemodynamically stable at admission, with systolic blood pressure ≥ 90 mmHg and without signs of peripheral hypoperfusion. Diagnosis of APE was made when thromboemboli were visualized in at least one segmental pulmonary artery in computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and when symptoms of pulmonary embolism had been present for no longer than 14 days before the diagnosis.

According to the ESC guidelines, low-risk APE was diagnosed when the simplified pulmonary embolism severity index (sPESI) was 0 points, and RV dysfunction and myocardial injury markers (if assessed) were negative [1]. In the remaining patients, further risk assessment was performed. Patients with both evidence of RV dysfunction (by echocardiog-

raphy or CTPA) and elevated troponin levels were classified into the intermediate-high-risk category. Patients in whom RV was normal at imaging tests and/or had normal cardiac biomarkers levels formed the intermediate-low-risk group [1]. Patients diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and participants in therapeutic clinical trials were not included in this study.

2.2. Echocardiography

Echocardiographic examination was performed with a Philips iE 33 system (Philips Medical System, Santa Fe Springs, CA, USA) with 2.5–3.5 MHz transducers within the first 24 h after admission, and results were digitally recorded. Patients were examined in the left lateral position. The dimensions of the right and left ventricles were measured in the four-chamber RV-focused view at the level of the mitral and tricuspid valve tips in late diastole, as defined by the R wave of the continuous ECG tracing. Right ventricular dysfunction was defined as the right ventricle/left ventricle ratio (RV/LV) in the apical four-chamber view > 1.0 . Left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated according to Simpson's formula, employing a two-dimensional image of the LV chamber during systole and diastole in the four- and two-chamber apical views [13]. The agreement analysis showed high interclass and intraclass correlations for echocardiographic assessment in our center and was published previously [14].

2.3. Biochemical Analysis

Blood samples were collected from patients within the first 24 h after admission. Serum cardiac troponin I (cTnI) and high-sensitivity cardiac troponin T (cTnT-hs) were measured quantitatively using an automated sandwich electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Levels above 0.014 ng/mL for cTnT-hs and 0.1 ng/mL for cTnI were considered elevated. Plasma D-dimer concentrations were measured using an automated enzyme-linked fluorescent assay VIDAS D-Dimer Exclusion (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) with a threshold of 500 ng/mL in diagnosing APE.

2.4. The Clinical Endpoint (CE) of the Study

The clinical endpoint (CE) of the study was defined as a combination of in-hospital, APE-related mortality and/or rescue thrombolysis and/or immediate surgical embolectomy in patients with hemodynamic deterioration, which was defined by the occurrence of at least 1 of the following: (1) need for cardiopulmonary resuscitation; (2) systolic blood pressure below 90 mm Hg for at least 15 min with signs of end-organ hypoperfusion; or (3) need for intravenous catecholamines in vasopressor doses.

2.5. Statistical Analysis

The normal distribution of the analyzed parameters was verified with the Shapiro–Wilk test. Parameters with non-normal distribution are expressed as medians followed by interquartile ranges. For the comparison of parameters between two groups with such distribution, the Mann–Whitney U test was used. Fisher's exact *t*-test was used for comparisons of categorical variables. Receiver-operating curves (ROC) were used for the assessment of optimal cut-off values for the prediction of the clinical endpoint. Diagnostic performance markers (sensitivity and specificity) were calculated for the chosen cut-off values. Comparison between areas under the curve (AUC) was made pairwise using the method described by DeLong et al. [15]. Multiple logistic regression analysis was used to identify independent predictors of the CE in the analyzed group of patients for whom full echocardiographic data were available.

3. Results

The study group consists of 1151 consecutive normotensive patients with APE. Intermediate-risk APE was diagnosed in 741 patients, and low-risk APE in 410 patients. One patient was excluded from the final analysis due to coexisting acute myocarditis,

confirmed in cardiac MRI. Initially, all patients received body mass-adjusted low molecular-weight heparin, activated partial thromboplastin time-adjusted unfractionated heparin intravenously, rivaroxaban 15 mg b.i.d. or apixaban 10 mg b.i.d. The flow of patients is presented in Figure 1.

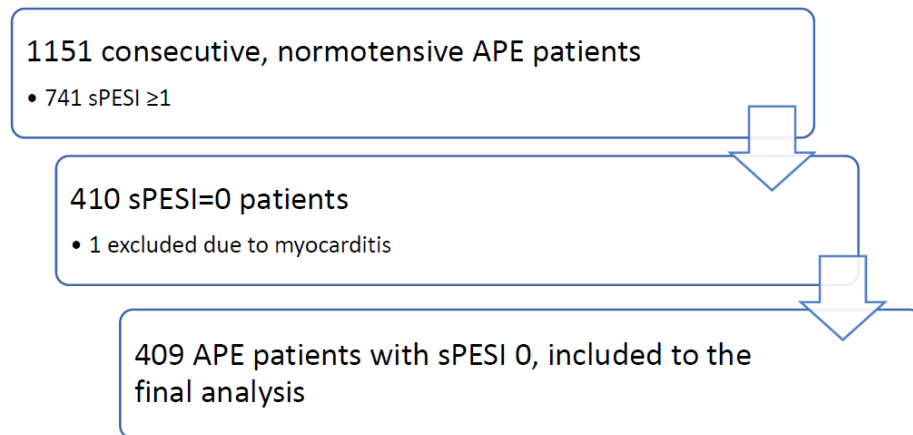


Figure 1. Flow of patients.

In the final analysis, we included 409 sPESI 0 point patients (210 M, 199 F, age median = 52 years (39; 66)). In this group, rescue thrombolysis was performed due to hemodynamic collapse in 3 (0.73%) patients, 2 of them survived. One patient needed immediate surgical embolectomy. In-hospital APE-related mortality was 0.24% (1 patient), and all-cause mortality was 0.48% (2 patients, 1 patient died due to intracranial hemorrhage). The clinical endpoint (CE), which included APE-related death (1 subject, 0.24%) and/or thrombolysis (3 subjects, 0.73%), and/or surgical embolectomy (1 subject, 0.24%) occurred in 4 (0.98%) patients. Clinical characteristics of APE subjects are provided in Table 1.

Table 1. Clinical characteristics of APE patients. Data are presented as median followed by IQR. Abbreviations: APE—acute pulmonary embolism, CE—clinical endpoint, HR—heart rate, TRPG—tricuspid regurgitation peak gradient, ULN—upper limit of normal. *p*-values calculated using the Mann–Whitney U test or Fisher’s exact test comparing CE (+) vs. CE (−) patients.

	Non-CE (N = 405)	APE-Related Mortality, Embolectomy and Thrombolysis (N = 4)	All sPESI = 0 pts (N = 409)	<i>p</i> -Value
Female/male	197/208	2/2	199/210	-
Age, years	52 (39–66)	73.5 (50–77.5)	52 (39–66)	0.12
HR, 1 beat/min	80 (70–90)	92 (70–105)	80 (70–90)	0.4
Systemic systolic blood pressure, mmHg	130 (120–140)	140 (120–155)	130 (120–140)	0.45
Elevated troponin, n (%)	122/405 (30%)	4/4 (100%)	126/409 (25.7%)	0.008
Troponin/ULN	0.2 (0–1.3)	7.8 (6.4–9.4)	0.2 (0–1.36)	0.000
D-dimer, ng/mL	4140 (1800–6631)	20,680 (12,580–28,780)	4169.6 (1839.5–6643.5)	0.184
RV/LV 4-chamber	0.9 (0.8–1.00)	1.0 (0.8–1.6)	0.9 (0.8–1.0)	0.27
TRPG, mmHg	25 (20–35.5)	26.5 (17.5–38.5)	25 (20–35.5)	0.87
RV/LV > 1.0 and/or TGPG > 31 mmHg at echocardiography n (%)	156/405 (38.5%)	4/4 (100%)	160/409 (39%)	0.02

Patients who experienced CEs had higher serum troponin levels than subjects with a favorable clinical course. Moreover, right ventricular dysfunction (RVD) at echocardiography was more frequent in patients with CEs. No statistically significant difference in d-dimer level between the studied groups was noted. ROC analysis showed that the area under the curve for troponin in the prediction of CE was 0.908 (95% CI 0.831–0.984), $p < 0.001$ (Table 2). We defined the cut-off value of troponin at >1.7 ULN with 100% PPV for CE. Therefore, all patients with CE (4; 0.98%) had troponin above this value. Importantly, 322 patients (78.7%) of the sPESI 0 group had cTnT concentrations below 1.7 ULN. The AUC in the prediction of CE for RV/LV > 1 was 0.725 (95% CI 0.417–0.999), $p = 0.15$ (Table 2, Figure 2).

Table 2. ROC analysis of troponin and RV/LV in the prediction of a complicated clinical course.

Parameter	AUC	95%CI	p-Value	Sensitivity	Specificity
Troponin/ULN	0.908	0.831–0.984	<0.001	100	79
RV/LV > 1.0	0.725	0.417–0.999	0.15	75	69

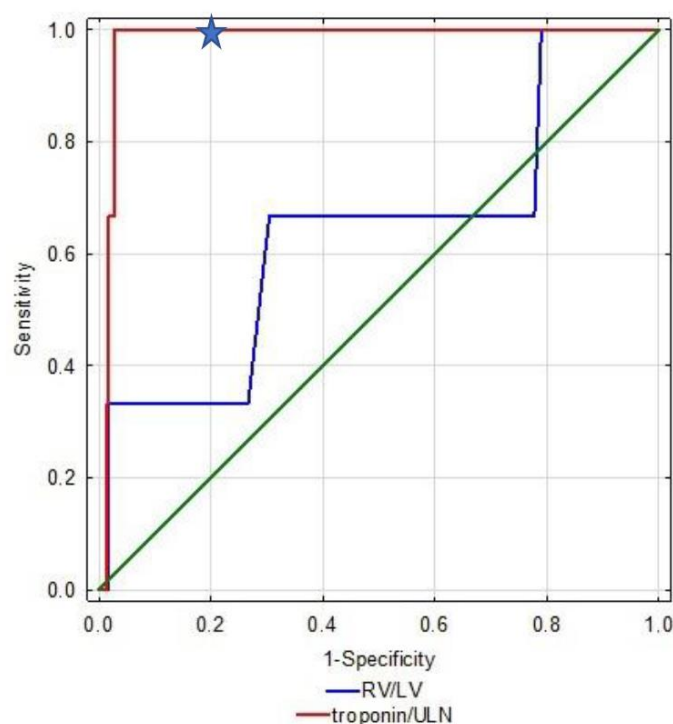


Figure 2. ROC curves for sPESI = 0 pts with full data on troponin levels and RV $>$ LV ratio. ULN—upper limit of normal. The proposed cut-off is marked with a star.

In univariate analysis, elevated serum troponin levels were associated with an increased risk of CE, whereas RV/LV > 1.0 was not (Table 3).

Table 3. Univariable predictors of SAE in sPESI 0 points APE patients.

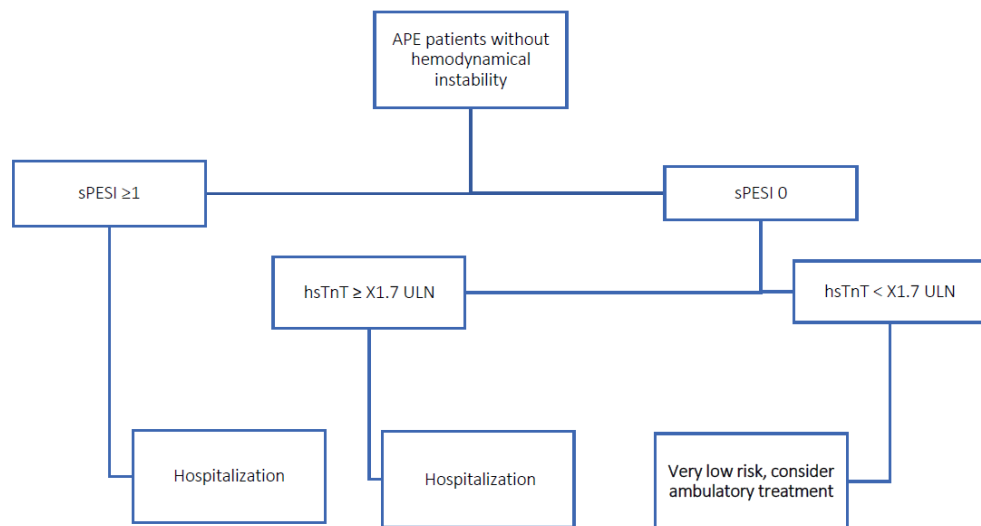
Parameter	OR	95% CI	<i>p</i>
Troponin > 1.7 ULN	26	1.34–513	0.03
RV/LV > 1.0	4.6	0.41–51	0.21

In the multivariable analysis, we obtained similar results. Elevated serum troponin was associated with an increased risk of CE. We did not find statistical significance in RV/LV (Table 4).

Table 4. Predictors of study outcomes by multivariable logistic regression analysis. ULN—upper limit of normal.

Parameter	Beta-Coefficient	Standard Error	OR 95% CI	<i>p</i> -Value
Troponin/ULN	0.13	0.06	1.14 (1.11–1.29)	0.03
RV/LV > 1.0	2.48	2.24	11.9 (0.14–960)	0.26
Age	0.03	0.044	1.14 (0.94–1.12)	0.46

We proposed a simple, commonly available risk stratification algorithm to identify “very low”-risk APE patients (Figure 3).

**Figure 3.** Proposed algorithm for risk stratification in normotensive patients with APE.

4. Discussion

The main finding from our study is that solely clinical risk assessment in APE is insufficient, and patients with sPESI 0 points require further assessment based on myocardial damage biomarkers. Outpatient treatment is safe when the serum troponin level does not exceed 1.7 ULN. A total of 78.7% of patients in our cohort could have been classified as a “very low” risk group with an excellent prognosis, whereas in the remaining 22.3% of patients, the CE event rate was 4.6%. Our results may have important clinical implications for the acute phase treatment of patients who appear to be at low risk of early death or severe complications based on clinical assessment alone. The clinical manifestation of APE may vary between each individual: in subjects with cardiogenic shock, the mortality rate

exceeds 50%, while in hemodynamically stable patients, the prognosis is good, with a mortality rate of <1% [1]. Fortunately, about 40% of APE patients are at low risk with a good prognosis, and the majority of them may be safely discharged from the hospital and treated at home [1,16]. However, it is worth noting that some patients, who appear to be at low risk of early death according to the clinical criteria alone, may deteriorate and require reperfusion treatment. Therefore, exclusive clinical assessment is insufficient, and complete risk stratification should include the evaluation of RV function.

Although there are several scales, which were well validated in APE patients (e.g., PESI, sPESI, Hestia), the ease of use should also be considered, suggesting that sPESI may be best suited in everyday clinical practice. The clinical value of the PESI and sPESI scales is well established. Their most important strength lies in the reliable identification of patients at low risk of early mortality [16,17]. In a paper published by Aujesky D. et al., 344 low-risk APE patients (PESI I and II class) were enrolled. They were randomized to initial outpatient or inpatient treatment with enoxaparin (≥ 5 days) followed by oral anticoagulation. Outpatient treatment appeared to be non-inferior when compared with standard inpatient treatment [18]. However, the use of clinical scores does not consider the functional status of the right ventricle, which has repeatedly been shown to be a key determinant of APE prognosis [19,20].

Recent ESC guidelines proposed that assessment of the RV function by imaging methods or laboratory biomarkers should be considered, even in the presence of a low PESI or a negative sPESI [1]. In our paper, 4 out of 409 APE patients with sPESI 0 points hemodynamically deteriorated, which suggests that exclusive risk assessment based on clinical scales is insufficient.

Our results are consistent with the previous ones indicating that low-risk patients are at higher risk of early mortality if RV dysfunction is present. Barco et al. published a meta-analysis of 21 studies, including 3295 APE low-risk patients. Early all-cause mortality rates in patients with vs. without troponin elevation was 3.8% (95% CI 2.1–6.8%) vs. 0.5% (95% CI, 0.2–1.3%) [12]. In another meta-analysis published recently by Beccattini et al., data from 5010 low-risk patients from 18 studies were pooled. Elevated troponin was associated with short-term death (OR 2.78, 95% CI 1.06–7.26) and death within 3 months (OR 3.68, 95% CI 1.75–7.74) [21]. Subgroup analysis for low-risk APE in the meta-analysis by El Menyay et al. published in 2019 demonstrated a connection between elevated serum troponin level and mortality for high-sensitivity (OR 6.93, 95% CI 1.34–35.78) and all troponin assays (OR 9.02, 95% CI 2.51–32.35) [22]. In the study by Hakemi et al., enrolling 298 APE low-risk patients, selected according to PESI, no deaths occurred in the troponin-negative group vs. nine (6%) in the troponin-positive group. Moreover, no hard events, defined as in-hospital death, CPR, or thrombolytic therapy, were observed in the troponin-negative group vs. 15 (9%) in the hsTnT-positive group ($p < 0.001$) [23]. Taking available scientific data as well as our results into consideration, we suggest cTnT-hs assessment in each APE patient, despite low risk according to the sPESI scale.

Numerous studies examined the usefulness of D-dimer assessment in predicting outcomes in APE; however, the results are equivocal. Meta-analysis of 22 studies by Beccattini et al. suggested an association between D-dimer level and short-term and 3-month mortality in hemodynamically stable patients with APE. Nevertheless, the investigators were not able to establish an optimum prognostic cut-off value [24]. Another study by Song et al. identified D-dimer as an independent predictor of in-hospital mortality (OR = 1.07; 95% CI, 1.003–1.143; $p = 0.041$). However, this study did not involve exclusively hemodynamically stable patients [25]. On the other hand, in the study by Stein et al., involving 292 normotensive patients, D-dimer level was not associated with increased in-hospital PE-related and all-cause mortality [26]. Current ESC guidelines do not recognize D-dimer assessment as a valuable risk stratification tool; the use of it remains limited to the diagnostic process [1]. Taking available scientific data into consideration, it is possible that D-dimer might play a role in outcome prediction; however, as it may be affected by several factors

(e.g., inflammatory process, pregnancy, malignancy), its use as a single predictor does not seem adequate.

High-sensitivity troponin assessment is a simple and not expensive test, available in most hospitals at any time, whereas RV echocardiographic assessment is not always immediately reachable, and the interpretation depends on the experience of the physician. There are many echocardiographic parameters used for risk stratification in APE patients. Of these, RV/LV diameter ratio > 1.0 and a TAPSE < 16 mm are findings for which an association with unfavorable prognosis has most frequently been reported [1,27]. Echocardiography is a useful tool for risk assessment but with some limitations mentioned above.

Recent ESC guidelines recommended the use of computed tomography pulmonary angiography (CTPA) for risk stratification [1]. However, the prognosis of CTPA-assessed RV dilatation is unclear in patients with an sPESI of 0. Jimenez D. et al. published PROTECT study that included 848 normotensive patients with APE. Unfortunately, no association of CTPA-assessed RV dilatation with 30-day all-cause mortality was observed [28]. Similarly, Cote B. et al. reported that among 779 patients with sPESI 0, 420 (54%) and 299 (38%) had RV/LV ≥ 0.9 and ≥ 1.0 , respectively. No difference in the primary outcome was observed, 0.95% (95% CI 0.31–2.59) versus 0.56% (95% CI 0.10–2.22; $p = 0.692$) and 1.34% (95% CI 0.43–3.62) versus 0.42% (95% CI 0.07–1.67; $p = 0.211$) with RV/LV ≥ 0.9 and ≥ 1.0 , respectively [29]. In contrast, two meta-analyses revealed an increased risk of death in patients with RV dysfunction by CTPA [30,31]. Undoubtedly, CTPA plays an important role in the integrated algorithm of risk assessment. Nevertheless, further investigations are needed to evaluate the usefulness of this method in sPESI 0 patients.

Study Limitation

This was a single-center study; therefore, our conclusions should be interpreted with caution. Moreover, due to the low-risk characteristics of studied patients, there were only a few patients reaching the clinical endpoints. In addition, causes of death were not externally adjudicated. Therefore, our findings need validation in an external cohort of APE patients, especially the usefulness of the cut-off value of 1.7 ULN for troponin measurements. Although our study did not confirm that RV/LV diameter ratio > 1.0 predicts adverse events in the low-risk group, the number of endpoints is too low to exclude echocardiography from the risk stratification process in those patients.

5. Conclusions

Solely clinical risk assessment in hemodynamically stable APE patients is insufficient, and all subjects with sPESI 0 points require further risk stratification based on myocardial damage biomarkers. Patients with troponin not exceeding 1.7 ULN constitute the group of “very low risk” with a good prognosis. In such patients, early oral anticoagulation and outpatient treatment should be considered. This can improve the quality of life and reduce the costs of treatment and the burden on hospitals during the COVID-19 pandemic.

Author Contributions: Conceptualization: M.C. and P.P.; Data curation: B.K., M.S., K.K., M.P., A.F., K.P.-B., B.L., S.P., M.M. and P.B.; Formal analysis: M.C. and P.P. Investigation: B.K., M.C., M.S., K.K., M.P., A.F., K.P.-B., B.L., S.P., M.M., P.B., M.W. and M.G.; Methodology M.C., M.S. and P.P. Supervision: M.C. and P.P.; Validation: M.C. and P.P. Writing—original draft, M.C. and B.K.; Writing—review and editing P.P. and M.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Warsaw. The ethics approval number is KB 88/2008.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are available from the corresponding author upon written request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Konstantinides, S.V.; Meyer, G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 543–603. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Miró, Ö.; Jiménez, S.; Mebazaa, A.; Freund, Y.; Burillo-Putze, G.; Martín, A.; Martín-Sánchez, F.J.; García-Lamberechts, E.J.; Alquézar-Arbé, A.; Jacob, J.; et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Incidence, risk factors, clinical characteristics, and outcome. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3127–3142. [\[CrossRef\]](#)
3. Porfidi, A.; Valeriani, E.; Pola, R.; Porreca, E.; Rutjes, A.W.S.; Di Nisio, M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb. Res.* **2020**, *196*, 67–74. [\[CrossRef\]](#)
4. Becattini, C.; Agnelli, G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb. Haemost.* **2008**, *100*, 747–751.
5. Marti, C.; John, G.; Konstantinides, S.; Combes, C.; Sanchez, O.; Lankeit, M.; Meyer, G.; Perrier, A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **2015**, *36*, 605–614. [\[CrossRef\]](#)
6. Barco, S.; Schmidtman, I.; Ageno, W.; Bauersachs, R.M.; Becattini, C.; Bernardi, E.; Beyer-Westendorf, J.; Bonacchini, L.; Brachmann, J.; Christ, M.; et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: An international multicentre single-arm clinical trial. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 509–518. [\[CrossRef\]](#)
7. Becattini, C.; Agnelli, G.; Lankeit, M.; Masotti, L.; Pruszczyk, P.; Casazza, F.; Vanni, S.; Nitti, C.; Kamphuisen, P.; Vedovati, M.C.; et al. Acute pulmonary embolism: Mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur. Respir. J.* **2016**, *48*, 780–786. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Barco, S.; Woerschling, A.L.; Spyropoulos, A.C.; Piovella, F.; Mahan, C.E. European Union-28: An annualized cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* **2016**, *115*, 800–808. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Bledsoe, J.R.; Woller, S.C.; Stevens, S.M.; Aston, V.; Patten, R.; Allen, T.; Horne, B.D.; Dong, L.; Lloyd, J.; Snow, G.; et al. Management of Low-Risk Pulmonary Embolism Patients without Hospitalization: The Low-Risk Pulmonary Embolism Prospective Management Study. *Chest* **2018**, *154*, 249–256. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Kahn, S.R.; de Wit, K. Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.* **2022**, *387*, 45–57. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Paczyńska, M.; Kurnicka, K.; Lichodziejewska, B.; Goliszek, S.; Dzikowska-Diduch, O.; Sobieraj, P.; Burzyński, L.; Kostrubiec, M.; Pruszczyk, P.; Ciużyński, M. Acute pulmonary embolism treatment with rivaroxaban results in a shorter duration of hospitalisation compared to standard therapy: An academic centre experience. *Kardiol. Pol.* **2016**, *74*, 650–656. [\[CrossRef\]](#)
12. Barco, S.; Mahmoudpour, S.H.; Planquette, B.; Sanchez, O.; Konstantinides, S.V.; Meyer, G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 902–910. [\[CrossRef\]](#)
13. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afzal, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16*, 233–270; Erratum in *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2016**, *17*, 969. [\[CrossRef\]](#)
14. Kurnicka, K.; Lichodziejewska, B.; Goliszek, S.; Dzikowska-Diduch, O.; Zdończyk, O.; Kozłowska, M.; Kostrubiec, M.; Ciużyński, M.; Palczewski, P.; Grudka, K.; et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 907–913. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. DeLong, E.R.; DeLong, D.M.; Clarke-Pearson, D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics* **1988**, *44*, 837–845. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Roy, P.M.; Moumneh, T.; Penalzo, A.; Sanchez, O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb. Res.* **2017**, *155*, 92–100. [\[CrossRef\]](#)
17. Elias, A.; Mallett, S.; Daoud-Elias, M.; Poggi, J.N.; Clarke, M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* **2016**, *6*, e010324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Aujesky, D.; Roy, P.M.; Verschuren, F.; Righini, M.; Osterwalder, J.; Egloff, M.; Renaud, B.; Verhamme, P.; Stone, R.A.; Legall, C.; et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: An international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* **2011**, *378*, 41–48. [\[CrossRef\]](#)
19. Becattini, C.; Agnelli, G.; Vedovati, M.C.; Pruszczyk, P.; Casazza, F.; Grifoni, S.; Salvi, A.; Bianchi, M.; Douma, R.; Konstantinides, S.; et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: Diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur. Heart J.* **2011**, *32*, 1657–1663. [\[CrossRef\]](#)
20. Pruszczyk, P.; Kurnicka, K.; Ciużyński, M.; Hobohm, L.; Thielmann, A.; Sobkowicz, B.; Sawicka, E.; Kostrubiec, M.; Ptaszyńska-Kopczyńska, K.; Dzikowska-Diduch, O.; et al. Defining right ventricular dysfunction by echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2020**, *130*, 741–747. [\[CrossRef\]](#)

21. Becattini, C.; Maraziti, G.; Vinson, D.R.; Ng, A.C.C.; den Exter, P.L.; Côté, B.; Vanni, S.; Doukky, R.; Khemasuwan, D.; Weekes, A.J.; et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: An individual patient data meta-analysis. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 3190–3199. [\[CrossRef\]](#)
22. El-Menyar, A.; Sathian, B.; Al-Thani, H. Elevated serum cardiac troponin and mortality in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* **2019**, *157*, 26–35. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Hakemi, E.U.; Alyousef, T.; Dang, G.; Hakmei, J.; Doukky, R. The prognostic value of undetectable highly sensitive cardiac troponin I in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* **2015**, *147*, 685–694. [\[CrossRef\]](#)
24. Becattini, C.; Lignani, A.; Masotti, L.; Forte, M.B.; Agnelli, G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Thrombolysis* **2012**, *33*, 48–57. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Song, Z.K.; Wu, H.; Xu, X.; Cao, H.; Wei, Q.; Wang, J.; Wang, X.; Zhang, X.; Tang, M.; Yang, S.; et al. Association between D-Dimer Level and In-Hospital Death of Pulmonary Embolism Patients. *Dose Response* **2020**, *18*, 1559325820968430. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Stein, P.D.; Janjua, M.; Matta, F.; Alrifai, A.; Jaweesh, F.; Chughtai, H.L. Prognostic value of D-dimer in stable patients with pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2011**, *17*, E183–E185. [\[CrossRef\]](#)
27. Pruszczyk, P.; Goliszek, S.; Lichodziejewska, B.; Kostrubiec, M.; Ciurzyński, M.; Kurnicka, K.; Dzikowska-Diduch, O.; Palczewski, P.; Wyzgal, A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 553–560. [\[CrossRef\]](#)
28. Jiménez, D.; Lobo, J.L.; Monreal, M.; Moores, L.; Oribe, M.; Barrón, M.; Otero, R.; Nauffal, D.; Rabuñal, R.; Valle, R.; et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: Results of the protect study. *Thorax* **2014**, *69*, 109–115. [\[CrossRef\]](#)
29. Côté, B.; Jiménez, D.; Planquette, B.; Roche, A.; Marey, J.; Pastré, J.; Meyer, G.; Sanchez, O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 1701611. [\[CrossRef\]](#)
30. Becattini, C.; Agnelli, G.; Germini, F.; Vedovati, M.C. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **2014**, *43*, 1678–1690. [\[CrossRef\]](#)
31. Trujillo-Santos, J.; den Exter, P.L.; Gómez, V.; Del Castillo, H.; Moreno, C.; van der Hulle, T.; Huisman, M.V.; Monreal, M.; Yusen, R.D.; Jiménez, D. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* **2013**, *11*, 1823–1832. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

8.2 Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study

Original papers

AHEAD OF PRINT

Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study

Bartosz Karolak^{1,A–D}, Marta Skowrońska^{1,B,C,E}, Michał Machowski^{1,B,E}, Olga Dzikowska-Diduch^{1,B,E}, Piotr Bienias^{1,B,E}, Martyna Kuryła^{1,B}, Małgorzata Wiśniewska^{2,B}, Marek Gołębiowski^{2,B}, Piotr Pruszczyk^{1,E,F}, Michał Ciurzyński^{1,A,E,F}

¹ Department of Internal Medicine and Cardiology, Infant Jesus Clinical Hospital, University Clinical Center, Medical University of Warsaw, Poland

² Department of Clinical Radiology, Medical University of Warsaw, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Advances in Clinical and Experimental Medicine, ISSN 1899–5276 (print), ISSN 2451–2680 (online)

Adv Clin Exp Med. 2025

Address for correspondence

Bartosz Karolak
E-mail: b.karolak92@gmail.com

Funding sources

None declared

Conflict of interest

None declared

Received on December 30, 2023

Reviewed on April 2, 2024

Accepted on April 15, 2024

Published online on September 3, 2024

Abstract

Background. Patients with an acute pulmonary embolism (APE) are a heterogeneous group, and some of them may benefit from early discharge and an ambulatory care referral. We aimed to evaluate the use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) plasma level assessment in patients with low-risk APE based on clinical findings (0 points on the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)).

Materials and methods. Preliminary analysis of an ongoing prospective study including 1,151 normotensive patients with at least a segmental APE. In the final analysis, 348 patients with a 0-point sPESI were included. Blood samples were collected within the first 24 h of admission. The clinical endpoint (CE) included APE-related mortality and/or rescue thrombolysis in patients with clinical deterioration.

Results. Clinical endpoints occurred in 3 patients who had higher plasma NT-proBNP levels than study participants with a favorable clinical course (164 [64–650] pg/mL compared to 2,930 [2,285.5–13,965] pg/mL; $p = 0.01$). Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve (AUC) for NT-proBNP for the prediction of the CEs was 0.918 (95% confidence interval [95% CI]: 0.831–1.00; $p = 0.013$). We defined the cutoff value of NT-proBNP at $\geq 1,641$ pg/mL.

Conclusions. Among subjects with 0 points on the sPESI, those with concentrations of NT-proBNP exceeding 1,641 pg/mL might require closer attention; remaining patients could be considered candidates for outpatient treatment. However, these findings warrant further investigation in a large, prospective group of patients.

Key words: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, pulmonary embolism, outcome prediction

Cite as

Karolak B, Skowrońska M, Machowski M, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations may help to identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism: A preliminary study [published online as ahead of print on September 3, 2024]. *Adv Clin Exp Med*. 2025. doi:10.17219/acem/187187

DOI

10.17219/acem/187187

Copyright

Copyright by Author(s)

This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Background

Acute pulmonary embolism (APE) occurs frequently, with an estimated incidence rate reaching up to 200 cases a year per 100,000 people worldwide.^{1,2} The prevalence of APE increases with age; therefore, in aging populations, such as in Europe, this number is likely to rise. Furthermore, among cardiovascular diseases, APE is the 3rd most common cause of death, behind myocardial and cerebral infarctions.^{1,3} Taking these data into consideration, in the foreseeable future, APE management is going to remain an important challenge for healthcare professionals. Multiple risk factors increasing chances of developing APE have been described, such as trauma, postoperative state, malignancy, inflammatory diseases, COVID-19, congenital coagulation disorders, and many others.

The course of the disease depends on the thromboembolic material burden as well as individual features such as age, comorbidities, etc. Small thrombi may dissolve spontaneously and remain clinically irrelevant. Conversely, rapid occlusion of the pulmonary arteries can lead to substantial increase in pulmonary vessel resistance. As a result, high heart rate and increased right ventricular contractility are required to provide flow through the pulmonary circulatory system. In this case, RV oxygen demand significantly rises, and its insufficient supply may cause myocardial injury. Acute RV volume overload leads to N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) release and may be visualized in imaging studies (e.g., echocardiography and computed tomography (CT)), while plasma cardiac troponin concentration assessments are used to detect myocardial damage.^{3,4}

The clinical spectrum of APE is wide, ranging from asymptomatic to cardiogenic shock. In patients with no signs of RV overload or myocardial damage, the mortality during the acute phase does not exceed 1%, while in cases associated with hemodynamic instability, it can reach up to 60%.⁵ Even though the majority of APE patients do not present with shock or sustained hypotension on admission, some of them are at substantial risk of clinical deterioration; therefore, each individual may require a different approach. Thus, proper initial risk stratification is crucial, as it indicates further optimal management strategies. Recent guidelines issued by the European Society of Cardiology (ESC) suggest that each patient should be categorized into low, low-intermediate, high-intermediate, or high-risk group, based on clinical findings, biomarker assessment and imaging studies.³

Objectives

In the past, when vitamin K antagonists (VKA) were the standard of care, treatment initiation was difficult due to the need for individual dose adjustments. Currently, new oral anticoagulants (NOACs) are available,

and the treatment in a simple dosing scheme can be implemented immediately after diagnosis. Selected individuals may benefit from early discharge and ambulatory treatment; however, identifying them among patients not presenting with hemodynamic instability on admission can be challenging, especially if a properly trained echocardiographer is not immediately available.⁶ Therefore, this study aimed to evaluate the use of NT-proBNP level assessments, which are usually available in any emergency department, in patients with 0 points on the simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI).

Materials and methods

Study population

We performed an analysis of an ongoing prospective observational study, “PE-Aware”, registered at ClinicalTrials.gov (unique identifier NCT03916302). The study population consisted of 1,151 adult patients (517 men, 634 women, median age = 67 years [51; 79]), hospitalized in a single referral center for APE between January 2006 and December 2019. None of the participants presented with hemodynamic instability, defined as a systolic blood pressure (SBP) below 90 mm Hg and signs of peripheral hypoperfusion. Diagnostic criteria for APE included the presence of thromboembolic material, visualized on computed tomography pulmonary angiography (CTPA), in at least 1 segmental pulmonary artery with a duration of symptoms not exceeding 14 days before diagnosis. Each individual was managed in accordance with the current guidelines by a physician having unlimited access to the medical records.

Risk stratification was performed as described in the current ESC guidelines. Among subjects with neither signs of RV distress nor cardiac troponin elevation, those with 0 points on the sPESI formed low risk group, while those with sPESI ≥ 1 were classified to intermediate-low risk category. Patients with both signs of RV distress on imaging (echocardiography or CTPA) and elevated myocardial injury markers were included to the intermediate-high risk category, while those meeting only 1 of the 2 criteria mentioned above were classified into the intermediate-low-risk category.³ Patients diagnosed with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and participants in therapeutic clinical trials were not included in this study.

An echocardiographic examination was performed within the first 24 h of admission, and the results were digitally recorded. Patients were examined in the left lateral position. The dimensions of the right and left ventricles were measured using the 4-chamber RV-focused view at the level of the mitral and tricuspid valve tips in late diastole, as defined by the R wave of continuous electrocardiographic (ECG) tracing. After recording the tricuspid valve peak systolic velocity with continuous-wave Doppler echocardiography, the tricuspid regurgitation peak

gradient (TRPG) was calculated using the simplified Bernoulli equation. Right ventricular dysfunction was defined as a RV/left ventricle (RV/LV) ratio in the apical 4-chamber view ≥ 1.0 and/or a TRPG ≥ 31 mm Hg.

Biochemical analysis

Blood samples were collected from patients within the first 24 h of admission. The NT-proBNP plasma concentrations were measured quantitatively using an automated sandwich electrochemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Based on current guidelines and other available scientific data, results above 600 pg/mL were considered elevated.^{3,7,8} Serum cardiac troponin I (cTnI) and high-sensitivity cardiac troponin T (cTnT-hs) levels were measured quantitatively using an automated sandwich electrochemiluminescence (ECL) immunoassay (Roche Diagnostics GmbH). Levels above 0.014 ng/mL for cTnT-hs and 0.1 ng/mL for cTnI were considered elevated.

The clinical endpoint of the study

The clinical endpoint (CE) of the study was designed to reflect fatal and possibly fatal complications if advanced medical care procedures had not been implemented immediately. They were defined as 1) in-hospital, APE-related death and/or 2) rescue thrombolysis performed due to hemodynamic collapse, which was defined as the occurrence of at least 1 of the following: 1) need for advanced life support; 2) SBP below 90 mm Hg for at least 15 min with signs of end-organ hypoperfusion; or 3) need for intravenous catecholamines in vasopressor doses. The CEs analysis concerned the patient's hospital stay.

Statistical analyses

The Shapiro–Wilk test was used to verify the statistical distribution of the analyzed parameters. Parameters characterized by a non-normal distribution were expressed as median followed by interquartile range (IQR). The Mann–Whitney U test was used to compare parameters between the study groups. Categorical variables were compared using Fisher's exact t-test. Youden's index from a receiver-operating curve (ROC) was calculated to identify the optimal cutoff value for NT-proBNP concentration for the prediction of the CEs. Diagnostic performance markers (sensitivity and specificity) were calculated for the chosen cutoff value.

Results

Overall, 410 study participants were classified into the sPESI 0-point group. Subsequently, 62 patients were excluded: 61 due to unknown NT-proBNP concentrations

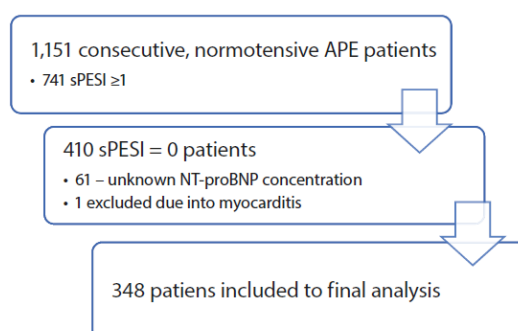


Fig. 1. The flow of patients

APE – acute pulmonary embolism; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

and 1 due to myocarditis (diagnosed with the use of cardiac magnetic resonance imaging), as this comorbidity most probably would significantly impact the biochemical test results. In each patient, treatment was initiated with rivaroxaban (15 mg twice/day), apixaban (10 mg twice/day), low molecular weight heparin (LMWH), or unfractionated heparin (UFH). Low molecular weight heparin was administered subcutaneously, in doses adjusted for body weights and glomerular filtration rates (GFRs), and UFH was administered intravenously in doses modified based on the activated partial thromboplastin time. The flow of patients is presented in Fig. 1.

The final analysis included 348 (179 M, 169 F, age median = 52 (39; 66)) sPESI 0-point patients. In this group, rescue thrombolysis was performed due to hemodynamic collapse in 3 (0.86%) patients, and 2 of them survived. The in-hospital APE-related mortality was 0.29% (1 patient). The CEs, which included APE-related death (1 study participant, 0.29%) and/or thrombolysis (3 study participants, 0.86%), occurred in 3 (0.86%) patients.

Patients with a complicated course of the disease had significantly higher plasma NT-proBNP concentrations than those who did not experience the CE. No significant differences between the studied groups for creatinine and D-dimer concentrations were noted. The clinical characteristics of acute pulmonary embolism (APE) study participants are provided in Table 1.

We carefully analyzed the data of patients who experienced the CE and presented them in Table 2. The first patient to reach the CE was a 76-year-old man with a history of stage G4 chronic kidney disease and type 2 diabetes. After several hours, a significant blood pressure drop was observed, which required thrombolytic treatment. Immediate echocardiography revealed RV overload and no signs of LV dysfunction. Similarly, the 2nd patient was a 30-year-old man with a history of ulcerative colitis, who received thrombolytic treatment due to hypotension on the 2nd day of hospitalization. The 3rd patient was a 79-year-old woman

Table 1. Clinical characteristics of APE patients. Data are presented as median followed by interquartile range (IQR) or range in the CE column

Parameter	Non-CE patients (n = 345)	CE patients (n = 3)	All sPESI = 0 patients (n = 348)	p-value
Female/male	168/177	1/2	169/179	–
Age [years]	52 (39–66)	76 (30–79)	52 (39–66)	0.27
HR [bpm]	80 (70–90)	105 (80–105)	80 (70–90)	0.06
SBP [mm Hg]	130 (120–140)	140 (110–160)	130 (120–140)	0.9
NT-proBNP [pg/mL]	164 (64–650)*	2,930 (1,641–25,001)	166 (64–660)	0.01
Elevated NT-proBNP, n (%)	89/345 (26)	3/3 (100)	92/348 (26.4)	0.02
Creatinine [mg/dL]	0.87 (0.73–1.02)	1 (0.8–2.3)	0.88 (0.73–1.02)	0.25
D-dimer [ng/mL]	4,157 (1,784–6,577)	20,680 (4,480–36,880)	4,174 (1,795–6,069)	0.19
ESC risk group, low/intermediate-low/ intermediate-high	166/103/76	0/0/3	166/103/79	–

CE – clinical endpoint; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure; ESC – European Society of Cardiology; sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; p-values were calculated using the Mann–Whitney U test or Fisher's exact test comparing CE (+) to CE (–) patients.

Table 2. The clinical characteristics of patients reaching CEs

Patient No.	Age [years]	Sex	HR [bpm]	SBP [mm Hg]	NT-proBNP [pg/mL]	Creatinine [mg/dL]	D-dimer [ng/mL]	Comorbidities
Patient 1	76	male	80	160	25,001	2.3	36,880	type 2 diabetes, chronic kidney disease
Patient 2	30	male	105	110	2,930	0.8	4,480	ulcerative colitis
Patient 3	79	female	105	130	1,641	1	unknown	rheumatoid arthritis, pneumonia on admission

NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure.

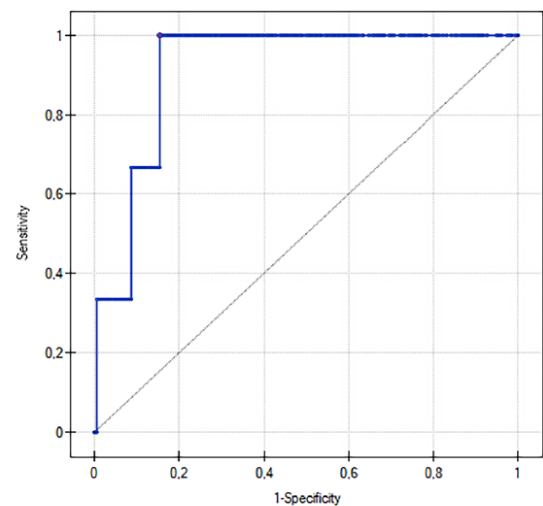
Table 3. ROC analysis of NT-proBNP in predicting a complicated clinical course

Parameter	AUC	95% CI	p-value
NT proBNP	0.918	0.831–1.0	<0.013

AUC – area under the ROC curve; 95% CI – 95% confidence interval.

with a history of rheumatoid arthritis and co-existing pneumonia. On the 10th day of the hospital stay, a sudden cardiac arrest occurred, which resulted in death. During CPR, an echocardiographic study was performed, which revealed a widely enlarged right ventricle. It should be noted that each patient with a CE was classified as intermediate-to-high risk after echocardiography.

The Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under the curve (AUC) for NT-proBNP in the prediction of CE was 0.918 (95% CI: 0.831–1.00; p = 0.013, Table 3). With reference to Youden's index, an optimal cutoff was determined to be $\geq 1,641$ pg/mL with 100% sensitivity and 85% specificity (Fig. 2). Therefore, all patients who experienced CEs had NT-proBNP concentrations exceeding this value, and all 292 patients with NT-proBNP concentrations below this level had a favorable clinical course. A comparison between the thresholds of $\geq 1,641$ and ≥ 600 pg/mL (which is recommended in the current ESC guidelines) is presented in Table 4.

**Fig. 2.** Receiver operating characteristic (ROC) curve for NT-proBNP in the prediction of a complicated clinical course. The proposed cutoff is marked with a red dot

Discussion

First of all, our study revealed that a risk stratification model based exclusively on clinical findings is not sufficient

Table 4. NT-proBNP cutoff values

Cutoff value [pg/mL]	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
≥600	3.3	100	100%	74%
≥1,641	5.4	100	100%	85%

PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value.

to select candidates for outpatient treatment, as 0.86% of initially sPESI 0-point patients experienced clinical deterioration and required intensive medical care. Moreover, plasma NT-proBNP concentrations ≥1,641 pg/mL seemed to identify those with an elevated risk of severe adverse events and requiring closer attention. Conversely, the remaining patients could be classified as the “very low-risk” group and might be considered for treatment in ambulatory care. These findings may be useful as a part of a quick decision-making algorithm that could be utilized to predict outcomes, especially when the echocardiographic study required to perform the risk stratification model suggested by ESC is not immediately available.

Several scales used to describe the APE patient’s clinical status are available (e.g., PESI, sPESI, Hestia); however, the main advantage of sPESI is its simplicity, which makes it preferable to use in everyday clinical practice. Furthermore, its value in predicting outcomes was confirmed in numerous studies. In a meta-analysis by Elias et al., the overall 30-day mortality rate was 1.5% (0.9–2.5%) in the low-risk group and 10.7% (8.8–12.9%) in the high-risk group for sPESI (11 studies).⁹ In the HOME-PE randomized trial, decision-making regarding ambulatory treatment based on Hestia and sPESI had comparable safety and effectiveness, no deaths or recurrent pulmonary embolism (PE) were observed in patients selected for home treatment with the use of both discussed scales.¹⁰ Nevertheless, final decisions regarding outpatient treatment in each case were made by the physician in charge. Combining clinical findings with a biomarker assessment (such as NT-proBNP or cardiac troponin) would supposedly provide objective criteria for safe early discharge.¹⁰ According to scientific knowledge, the sPESI scale alone is not sufficient to identify candidates for safe home treatment and it should be accompanied by biomarkers and/or RV assessment on imaging studies.³

Although a number of studies revealed the usefulness of NT-proBNP as an indicator of RV dysfunction, data on the prognostic significance of NT-proBNP in low-risk APE patients comes mainly from recent years.^{4,7,11} In 2019, Barco et al. published a meta-analysis including 22 cohort studies with 3,295 low-risk APE patients according to PESI or sPESI. Early all-cause or APE-related mortality rates were significantly higher in study participants with RV dysfunction on imaging studies or elevated plasma troponin or natriuretic peptide levels.¹² Becattini et al. published a meta-analysis, incorporating data from 5,010 low-risk APE patients from 18 studies, which

revealed similar results.¹³ Both meta-analyses identified NT-proBNP as an independent predictor of severe adverse events in low-risk APE patients. However, the cutoff value for NT-proBNP for each incorporated study was different, ranging from 90 pg/mL to 1,136 pg/mL. Our study revealed that using a combination of sPESI and a NT-proBNP assessment with a cutoff value of 600 pg/mL identified patients with a favorable outcome. Furthermore, it appears to be safe to raise the threshold to 1,641 pg/mL, which increases the positive predictive value of the test. Applying our findings in clinical practice would allow early discharge of 292 out of the 348 (84%) patients in the studied population. Thus, it is worth considering a higher cutoff value for NT-proBNP than suggested in the current guidelines for predicting adverse events in low-risk APE patients. Nevertheless, due to a very low number of endpoints in our study, those findings require further validation.

Another biomarker used in outcome prediction in APE is cardiac troponin.³ Its clinical value was confirmed in multiple studies, including those incorporating sPESI 0-point patients. A meta-analysis by Barco et al. identified troponin as an independent predictor of all-cause mortality in low-risk APE patients.¹² Similarly, in a meta-analysis by Becattini et al., elevated plasma troponin levels were linked to greater short-term mortality and death within 3 months.¹³ We previously analyzed data from 409 sPESI 0-point APE patients. The study participants with troponin levels not exceeding 1.7 times the upper limit of normal could be classified to the group of “very low-risk” with an excellent prognosis.⁶ Taking available scientific data into consideration, we recommend assessing plasma cardiac troponin levels as well as NT-proBNP in all sPESI 0-point patients before making a decision regarding outpatient treatment. This procedure is likely to increase patient safety and may be easily performed in most medical facilities.

Apart from biomarkers, imaging studies are another way of detecting RV dysfunction secondary to an APE. The role of echocardiography in the risk stratification process is well established.^{3,12–15} Nevertheless, performing this study requires an experienced physician, who is not always immediately reachable, whereas biochemical tests (such as NT-proBNP level assessment) are usually easily accessible and enable quick and efficient decision-making. The use of CTPA for RV dysfunction detection is an interesting idea as this study is usually necessary to confirm the diagnosis of APE; however, results from available scientific studies are equivocal. A study by Singanayagam et al. identified RV dilatation as an independent predictor of 30-day mortality in APE.¹⁶ Similarly, a meta-analysis by Trujillo-Santos et al. revealed a connection between APE-related adverse events and right ventricular dysfunction (RVD) on CT.¹⁷ Conversely, a study by Cote et al. showed no association between RV dilatation on CT, defined as a RV/LV ≥0.9

or ≥ 1.0 , and a complicated course of the disease. However, a link was observed after increasing the cutoff value to ≥ 1.1 .¹⁸ In the PROTECT study, RVD on CT did not affect the prognosis in the cohort of normotensive patients with a cutoff value (RV/LV) ≥ 0.9 .¹⁹ Recently, O'Hare et al. analyzed data of 817 APE patients of which 331 (40.5%) were low-risk using the PESI score. Low-risk patients had similar short-term outcomes regardless of CT scan results.²⁰ Although available scientific data gives the impression that CT might play a significant role in the risk stratification process, optimal criteria for RV overload recognition have yet to be determined.

Limitations

It is commonly known that the risk of APE-related severe adverse events in sPESI 0-point patients is below 1%; therefore, only a few patients from the studied population reached the CE. Furthermore, CEs were limited to in-hospital severe adverse events and data regarding possible complications that study participants might have experienced after discharge were not available. In addition, this was a single-center study. Taking those facts into consideration, our results, especially the cutoff value of 1,641 pg/mL for NT-proBNP assessment, should be interpreted with caution and require external validation.

Conclusions

Risk assessment in APE based exclusively on clinical examination is insufficient and each patient with 0 points on the sPESI requires further risk stratification, in which the assessment of NT-proBNP levels might play an important role. Study participants with a concentration of this biomarker exceeding 1,641 pg/mL belong to the group with an elevated risk of clinical deterioration and might require close attention, while those who do not meet this criterion could be considered as candidates for outpatient treatment. Nevertheless, taking into consideration the limitations of this study, these findings, with special emphasis on the cutoff point of 1,641 pg/mL, require further analyses in a large, prospective group of patients to be introduced in clinical practice.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

ORCID iDs

Bartosz Karolak  <https://orcid.org/0000-0003-2520-4811>
 Marta Skowrońska  <https://orcid.org/0000-0002-0826-7821>
 Michał Machowski  <https://orcid.org/0000-0001-6833-1066>
 Olga Dzikowska-Diduch  <https://orcid.org/0000-0002-8132-1660>
 Piotr Bienias  <https://orcid.org/0000-0003-3567-338X>
 Piotr Pruszczyk  <https://orcid.org/0000-0002-9768-0000>
 Michał Ciurzyński  <https://orcid.org/0000-0001-8393-5415>

References

- Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrheh C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135–140. doi:10.1053/j.tvir.2017.07.002
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340–1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
- Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3453–3455. doi:10.1093/eurheartj/ehz726
- Pruszczyk P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction. *J Cardiac Fail*. 2005;11(Suppl 5):S65–S69. doi:10.1016/j.cardfail.2005.04.016
- Becattini C, Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):747–751. PMID:18989514.
- Karolak B, Ciurzyński M, Skowrońska M, et al. Plasma troponins identify patients with very low-risk acute pulmonary embolism. *J Clin Med*. 2023;12(4):1276. doi:10.3390/jcm12041276
- Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2166–2172. doi:10.1093/eurheartj/ehi336
- Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1669–1677. doi:10.1183/09031936.00211613
- 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(4):e010324. doi:10.1136/bmjopen-2015-010324
- Roy PM, Penalzoza A, Hugli O, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: The HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3146–3157. doi:10.1093/eurheartj/ehab373
- Kostrubiec M, Pruszczyk P, Kaczynska A, Kucher N. Persistent NT-proBNP elevation in acute pulmonary embolism predicts early death. *Clin Chim Acta*. 2007;382(1–2):124–128. doi:10.1016/j.cca.2007.04.010
- Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902–910. doi:10.1093/eurheartj/ehy873
- Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: An individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3190–3199. doi:10.1093/eurheartj/ehab329
- Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):553–560. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.004
- Ciurzyński M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, et al. Tricuspid regurgitation peak gradient (TRPG)/tricuspid annulus plane systolic excursion (TAPSE): A novel parameter for stepwise echocardiographic risk stratification in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Circ J*. 2018;82(4):1179–1185. doi:10.1253/circj.CJ-17-0940
- Singanayagam A, Chalmers JD, Scally C, et al. Right ventricular dilation on CT pulmonary angiogram independently predicts mortality in pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010;104(7):1057–1062. doi:10.1016/j.rmed.2010.02.004

17. Trujillo-Santos J, Den Exter PL, Gómez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1823–1832. doi:10.1111/jth.12393
18. 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(6):1701611. doi:10.1183/13993003.01611-2017
19. Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, et al. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism: Results of the protect study. *Thorax.* 2014;69(2):109–115. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202900
20. O'Hare C, Grace KA, Schaeffer WJ, et al. Adverse clinical outcomes among patients with acute low-risk pulmonary embolism and concerning computed tomography imaging findings. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2311455. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.11455

9. Podsumowanie wyników i wnioski

9.1 Podsumowanie wyników

Przeprowadzono analizę *post hoc* danych, zebranych w latach 2006-2019 w ramach prospektywnego jednoośrodkowego badania obserwacyjnego „PE-Aware” (ClinicalTrials.gov: NCT03916302), do którego włączono 1151 pacjentów z APE niewysokiego ryzyka, 410 z nich uzyskało 0 punktów w skali sPESI. Jednego pacjenta wykluczono z badania z uwagi na współistniejące zapalenie mięśnia sercowego, rozpoznanego na podstawie rezonansu magnetycznego serca. Ocenę stężenia troponin, NT-proBNP oraz badanie echokardiograficzne wykonano w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Punkt końcowy zdefiniowano jako wewnątrzszpitalny zgon z powodu APE i/lub dekompensację hemodynamiczną wymagającą ratunkowej trombolizy, chirurgicznej embolektomii lub wlewu katecholamin.

W pierwszej części (Publikacja nr 1) do analizy włączono 409 pacjentów niskiego ryzyka wg skali sPESI (0 punktów). Punkt końcowy osiągnęło 4 pacjentów (0,98%), w 1 przypadku pacjent wymagał pilnej embolektomii chirurgicznej, w 3 przypadkach podano lek trombolityczny, 1 osoba zmarła. W grupie z powikłanym przebiegiem choroby stwierdzono istotnie większe stężenie troponin niż w grupie o niepowikłanym przebiegu (Tn/ggn: 7,8 [6,4–9,4] vs. 0,2 [0–1,36] $p = 0,000$), częściej również obserwowano RVD w badaniu echokardiograficznym (100% vs 38,5%, $p = 0,02$). Pole pod krzywą ROC dla stężenia troponiny w predykcji punktu końcowego wyniosło 0,908 (95% CI: 0,831-0,984; $p < 0,001$), natomiast dla RV/LV > 1 wyniosło 0,725 (95% CI: 0,417–0,999), $p = 0,15$. Wartość progową stężenia troponiny, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, określono na poziomie 1,7-krotności górnej granicy normy. U 322 pacjentów (78,7%) stężenie troponiny nie przekraczało w ten sposób wyznaczonej wartości progowej. W regresji logistycznej stężenie troponin, przekraczające 1,7-krotność ggn, wiązało się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia punktu końcowego (OR 26; 95% CI: 1,34 - 513; $p = 0,03$ w modelu jednoczynnikowym oraz OR 1,14; 95% CI: 1,11-1,29; $p = 0,03$ w modelu wieloczynnikowym), w przeciwieństwie do nieprawidłowego stosunku RV/LV w echokardiografii.

Do drugiej części badania (Publikacja nr 2) włączono 348 chorych, dla których znane było wyjściowe stężenie NT-proBNP (nieznane dla 61 pacjentów). Punkt końcowy

osiągnęło 3 chorych, u których stwierdzono istotnie wyższe stężenie NT-proBNP (2,930 [2,285.5–13,965] pg/mL vs 164 [64–650] pg/mL $p = 0,01$). 3 pacjentów wymagało podania leku trombolitycznego, spośród nich 1 osoba zmarła. Pole pod krzywą ROC dla stężenia NT-proBNP w predykcji punktu końcowego wyniosło 0,918 (95% CI: 0,831–1,00; $p = 0,013$). Wartość progową stężenia NT-proBNP, pozwalającą przewidzieć wystąpienie punktu końcowego ze 100% czułością, określono na poziomie 1641 pg/ml. Stężenie tego biomarkera poniżej proponowanej wartości stwierdzono u 292 (84%) chorych, żaden z nich nie osiągnął punktu końcowego (PPV: 5,4; NPV:100).

9.2 Implikacje kliniczne i kierunki dalszych badań

Po ustaleniu rozpoznania APE w każdym przypadku należy dokonać oceny ryzyka wczesnego zgonu celem wybrania optymalnej strategii leczenia. Istnieje grupa chorych, która ze względu na niskie ryzyko powikłań może być bezpiecznie leczona w warunkach domowych. Zaproponowano kwalifikację pacjentów do opieki ambulatoryjnej na podstawie skali sPESI, jednak w świetle późniejszych analiz oraz zaprezentowanych wyników jest ona niewystarczająca, gdyż część chorych pomimo punktacji równej 0 doznaje poważnych, potencjalnie śmiertelnych powikłań. Przedstawione wyniki umożliwiają zaproponowanie prostego schematu, w oparciu o skalę sPESI oraz proste i szeroko dostępne testy laboratoryjne, umożliwiającego bardziej precyzyjną ocenę ryzyka przed podjęciem decyzji o dalszym leczeniu w warunkach ambulatoryjnych. Jednak ze względu na przedstawione poniżej ograniczenia badania, powinny być one interpretowane z ostrożnością.

9.3 Ograniczenia pracy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest niska liczba punktów końcowych, jednak wynika ona wprost z charakterystyki badanej grupy. Powszechnie wiadomo, że ryzyko zgonu w 30-dniowej obserwacji wśród chorych z punktacją w skali sPESI wynoszącą 0 wynosi około 1%, co znajduje odzwierciedlenie w zaprezentowanych wynikach. Ponadto czas obserwacji ograniczony był do okresu hospitalizacji, brakuje danych dotyczących 30-dniowej obserwacji, co przypuszczalnie mogłoby zwiększyć liczbę punktów końcowych. Do oceny stężenia troponin wykorzystano zarówno konwencjonalne, jak i wysokoczułe testy. Dodatkowym ograniczeniem jest jednośrodkowy charakter badania. W związku z powyższym, zaprezentowane rezultaty, ze szczególnym uwzględnieniem proponowanych wartości progowych, wymagają

zewnętrznej walidacji, optymalnie w prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych, uwzględniających przedłużony okres obserwacji badanych chorych.

9.4 Wnioski

1. Ocena w skali sPESI jest niewystarczająca dla bezpiecznej kwalifikacji pacjentów z APE do leczenia w warunkach domowych.
2. Pogłębienie stratyfikacji ryzyka o ocenę stężenia troponin i/lub NT-proBNP pozwala wyselekcjonować chorych bardzo niskiego ryzyka, którzy mogą być zakwalifikowani do opieki ambulatoryjnej.
3. Grupę bardzo niskiego ryzyka stanowią pacjenci z punktacją w skali sPESI wynoszącą 0 oraz stężeniem troponiny nieprzekraczającym 1,7-krotności górnej granicy normy.
4. Alternatywnie można posłużyć się oceną stężenia NT-proBNP, które w grupie bardzo niskiego ryzyka (w połączeniu z punktacją w skali sPESI równą 0) nie przekracza 1641 pg/ml.

10 Opinia Komisji Bioetycznej

Zgoda Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja.bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.....⁸⁸...../2008

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 24 czerwca 2008r.
Prof.dr hab. Piotr Pruszczyk, Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,
ul. Lindleya 4, Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: "Ocena układu sercowo-naczyniowego u
pacjentów po przebytej ostrej zatorowości płucnej."

Uwagi Komisji-verte

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że są one dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- stwierdza, że są one niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*

Pouczenie-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 78/2006 z dnia 26 września 2006 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego/.

Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. med. Beata Tarchalska-Kryńska

- niepotrzebne skreślić

11. Oświadczenia współautorów opublikowanych prac

Warszawa, 10.03.2025
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Michał Ciurzyński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám jako 5 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określám jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05.03.2024
(miejscowość, data)

dr n. med. Marta Skowrońska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych, analiza danych, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 10 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 03.09.2024r.
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Katarzyna Kurnicka
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %.

obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka

Katarzyna Kurnicka
.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 20.08.2024
(miejscowość, data)

dr n. med. Magdalena Pływaczewska
(imię i nazwisko)

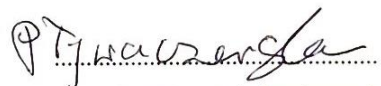
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 22.08.2023
(miejscowość, data)

lek. Aleksandra Furdyna
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka

Aleksandra Justyna
(podpis oświadczającego)
(Furdyna)

Warszawa, 02.03.2023
(miejscowość, data)

lek. Katarzyna Perzanowska-Brzeszkiewicz
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

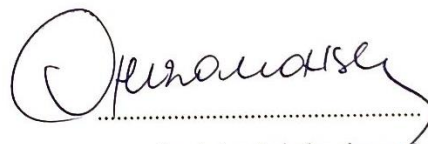
Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 23.08.2024
(miejscowość, data)

dr n. med. Barbara Lichodziejewska
(imię i nazwisko)

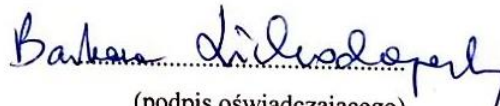
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 08.03.2018
(miejscowość, data)

dr n. med. Szymon Pachol
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

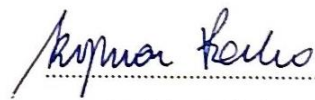
Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %.

obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05.03.2025
(miejscowość, data)

lek. Michał Machowski
(imię i nazwisko)

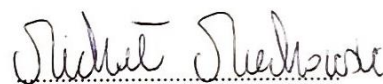
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 08.03.2025
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Piotr Bienias
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 24.08.2024
(miejscowość, data)

lek. Małgorzata Wiśniewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05.04.2024
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marek Gołębiowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 2 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka



(podpis oświadczającego)

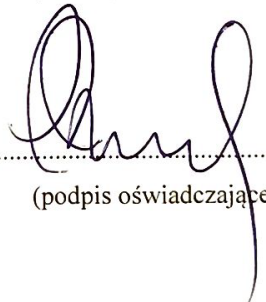
Warszawa, 27.01.2021
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma Troponins Identify Patients with Very Low-Risk Acute Pulmonary Embolism** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, nadzór merytoryczny.
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 5 %.
Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05.09.2023
(miejscowość, data)

dr n. med. Marta Skowrońska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych, analiza danych, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05.03.2025
(miejscowość, data)

lek. Michał Machowski
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 3 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka

.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05.03.2025
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Olga Dzikowska-Diduch
(imię i nazwisko)

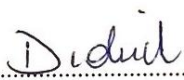
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 3 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 06.09.2022
(miejscowość, data)

dr hab. n. med. Piotr Bienias
(imię i nazwisko)

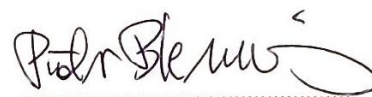
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 05 09 2024
(miejscowość, data)

lek. Martyna Kuryła
(imię i nazwisko)

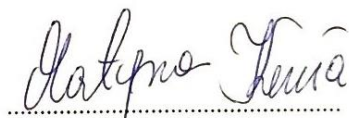
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 23.08.2024.
(miejscowość, data)

lek. Małgorzata Wiśniewska
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 3 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określłam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 08.04.2015.
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Marek Gołębiowski
(imię i nazwisko)

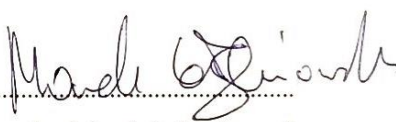
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: gromadzenie danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

Warszawa, 07.09.2025
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Piotr Pruszczyk
(imię i nazwisko)

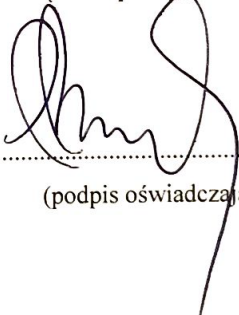
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %, obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka



.....
(podpis oświadczającego)

Warszawa, 10.09.2024
(miejscowość, data)

prof. dr hab. n. med. Michał Ciurzyński
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations may help to identify patients with very low risk acute pulmonary embolism: A preliminary study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: przygotowanie koncepcji pracy, nadzór merytoryczny.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 6 %.

Wkład Bartosza Karolaka w powstawanie publikacji określam jako 60 %,

obejmował on: Przygotowanie koncepcji pracy, gromadzenie danych, analizę danych, sformułowanie wniosków, napisanie artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Bartosza Karolaka


(podpis oświadczającego)

12. Piśmiennictwo

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D 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(4):543-603.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363-71.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(22):401-4
4. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7
5. statystyki.nfz.gov.pl
6. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7.
7. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernández-Barrera V, Trujillo-Santos J, López de Andrés A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44(4):942-50.
8. Gupta R, Ammari Z, Dasa O, Ruzieh M, Burlen JJ, Shunnar KM, Nguyen HT, Xie Y, Brewster P, Chen T, et al. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020;25(2):141-149.
9. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care*. 2017;23(20 Suppl):S376-S382.
10. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
11. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119(1 Suppl):132S-175S.
12. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 2011;124(13):1435-41.

13. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23
14. Robinson AG, Wei X, Karim S, Raphael MJ, Bedard PL, Booth CM. Venous Thromboembolism During Chemotherapy for Testicular Cancer: A Population-Based Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(10):e188-e193.
15. Marshall-Webb M, Bright T, Price T, Thompson SK, Watson DI. Venous thromboembolism in patients with esophageal or gastric cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-7.
16. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(3):326-31.
17. Lattová V, Dostál J, Vodička J, Procházka M. The risk of thromboembolism in relation to in vitro fertilization. *CeskaGynekol*. 2019;84(3):229-232.
18. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-9.
19. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021;160(4):1471-1480.
20. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Bertelli M. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):44-46.
21. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;23(12):85.
22. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Venous thrombosis following strokes. *Lancet*. 1972;1(7764):1305-6.
23. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PD. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial. *Lancet*. 2001;357(9267):1485-9.
24. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, Prins MH, Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1435-41.
25. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93-102.
26. Gaertner S, Cordeanu EM, Mirea C, Frantz AS, Auger C, Bilbault P, Ohlmann P, Schini-Kerth V, Stephan D. Increased risk and severity of unprovoked venous

- thromboembolism with clustering cardiovascular risk factors for atherosclerosis: Results of the REMOTEV registry. *Int J Cardiol.* 2018;252:169-174.
27. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech VascInterv Radiol.* 2017;20(3):135-140.
 28. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971; 28: 288–294.
 29. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation.* 2003;108(22):2726-9.
 30. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2007;48(2):94-107.
 31. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008;94(4):450-6.
 32. Ponikowska B, Jankowska EA, Wegrzynowska-Teodorczyk K, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Ponikowski P. Znaczenie zaburzonej funkcji chemoreceptorów w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego [The role of augmented chemoreceptor sensitivity in the pathophysiology of cardiovascular disease]. *Kardiologia Pol.* 2009;67(8):908-15.
 33. Bouchama A, Curley W, Al-Dossary S, Elguindi A. Refractory hypercapnia complicating massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):466-8.
 34. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2010;125(6):518-22.
 35. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, Goodman LR, Quickel RR, Lipchik RJ, Clever T, Weigelt J. Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma.* 2004;56(4):727-31; discussion 731-3.
 36. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1700275.
 37. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visonà A, Bova C, Imberti D, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1524-1531.
 38. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briesse BA, Pendleton RC, et al. Clinical characteristics,

management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.

39. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):864-71.

40. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Hospitalizations for High-Risk Pulmonary Embolism. *Am J Med*. 2021;134(5):621-625.

41. Becattini C, Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):747-51.

42. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974-9.

43. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-6.

44. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-8.

45. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-9.

46. 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(4):e010324.

47. Zondag W, den Exter PL, Crobach MJ, Dolsma A, Donker ML, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Kaasjager KA, Kruip MJ, et al. Comparison of two methods for selection of out of hospital treatment in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):47-52.

48. Weeda ER, Kohn CG, Peacock WF, Fermann GJ, Crivera C, Schein JR, Coleman CI. External Validation of the Hestia Criteria for Identifying Acute Pulmonary Embolism Patients at Low Risk of Early Mortality. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):769-774.

49. Roy PM, Penalzoza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, Couturaud F, Joly LM, Lopez R, Faber LM, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment

by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3146-3157.

50. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902-910.

51. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, Ng ACC, den Exter PL, Côté B, Vanni S, Doukky R, Khemasuwan D, Weekes AJ, et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(33):3190-3199.

52. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:601-617. Erratum in: *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:659-660.

53. Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem*. 2002;48(4):673-5.

54. 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(4):327-34.

55. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1836-44.

56. Ebner M, Guddat N, Keller K, Merten MC, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M. High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00625-2020.

57. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):257-60.

58. Janisset L, Castan M, Poenou G, Lachand R, Mismetti P, Viallon A, Bertoletti L. Cardiac Biomarkers in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(4):541.

59. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-30.

60. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, et al. Out of hospital treatment of

acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1235-41.

61. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuß G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2014 Jun;43(6):1669-77.
62. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care.* 2015;30(5):1151.e1-7.
63. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Peter T, Allhoff T, Klein G, Drexler H, Johnston N, Wallentin L, Wollert KC. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem.* 2007;53(2):284-91.
64. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, Heineke J, Kotlarz D, Xu J, Molkentin JD, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 2006;98(3):351-60.
65. Ago T, Sadoshima J. GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein. *Circ Res.* 2006;98(3):294-7.
66. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, Bauersachs J, Cleland JGF, Coats AJS, Januzzi JL, Maisel AS, McDonald K, Mueller T, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1610-1632.
67. Hagström E, Held C, Stewart RA, Aylward PE, Budaj A, Cannon CP, Koenig W, Krug-Gourley S, Mohler ER 3rd, Steg PG, et al. Growth Differentiation Factor 15 Predicts All-Cause Morbidity and Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):325-333.
68. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(9):1018-25.
69. Skowrońska M, Skrzyńska M, Machowski M, Bartoszewicz Z, Paczyńska M, Ou-Pokrzewińska A, Kurnicka K, Ciurzyński M, Roik M, Wiśniewska M, et al. Plasma growth differentiation factor 15 levels for predicting serious adverse events and bleeding in acute pulmonary embolism: a prospective observational study. *Pol Arch Intern Med.* 2020 ;130(9):757-765.

70. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):330-8.
71. Vanni S, Jiménez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, López R, Bedate P, Lobo JL, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015 Apr;70(4):333-8.
72. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:251-256.
73. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119(1):140-148.
74. Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, Peri A, Plebani M, Santoro A, Settanni F, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(10):1447-56.
75. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jiménez D, Wyzgał A, Barrios D, Ciurzyński M, Morillo R, Hobohm L, Keller K, Kurnicka K, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1702037.
76. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Palczewski P, Grudzka K, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-13.
77. 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(2):R103.
78. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1569-77.
79. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 553–560.
80. Ciurzyński M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Kozłowska M, Pływaczewska M, Sobieraj P, Dzikowska-Diduch O, Goliszek S, Bienias P, Kostrubiec M, et al.

Tricuspid Regurgitation Peak Gradient (TRPG)/Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion (TAPSE) - A Novel Parameter for Stepwise Echocardiographic Risk Stratification in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circ J*. 2018;82(4):1179-1185.

81. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1657–1663.

82. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-59.e2.

83. Côté B, Jiménez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastré J, Meyer G, Sanchez O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701611.

84. Singanayagam A, Chalmers JD, Scally C, Akram AR, Al-Khairalla MZ, Leitch L, Hill LE, Hill AT. Right ventricular dilation on CT pulmonary angiogram independently predicts mortality in pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010 Jul;104(7):1057-62.