

*Embolia polmonare a rischio intermedio-alto sottoposta a trombolisi  
supportata ad ultrasuoni: impatto sull'outcome a breve e lungo termine,  
un'esperienza monocentrica*

**Uno studio monocentrico osservazionale prospettico**

**Titolo in breve:** USAT IH-PE

**Promotore:** ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

- SC Cardiologia 1-Emodinamica/ SS UCIC, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
- Dipartimento Emergenza Urgenza - EAS Medicina d'urgenza e Pronto Soccorso

**Direttori di Dipartimento:** Dr Fabrizio Oliva ([fabriziogiovan.oliva@ospedaleniguarda.it](mailto:fabriziogiovan.oliva@ospedaleniguarda.it)), Dr Basile Adriano ([adriano.basile@ospedaleniguarda.it](mailto:adriano.basile@ospedaleniguarda.it)), Dr. Filippo Galbiati ([filippo.galbiati@ospedaleniguarda.it](mailto:filippo.galbiati@ospedaleniguarda.it)), Dr Antonio Rampoldi ([antonio.rampoldi@ospedaleniguarda.it](mailto:antonio.rampoldi@ospedaleniguarda.it)), Dr Andrea Garascia ([andrea.garascia@ospedaleniguarda.it](mailto:andrea.garascia@ospedaleniguarda.it))

**Ricercatore principale (PI)**

Dr.ssa Alice Sacco

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare; SS UCIC/ SC Cardiologia 1-Emodinamica

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda;

tel 02 64442576 ;



fax 02 64442818 ;

mail: [alice.sacco@ospedaleniguarda.it](mailto:alice.sacco@ospedaleniguarda.it)

***Co-principal investigator***

Dr.ssa Claudia Colombo

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare; SS UCIC/ SC Cardiologia 1-Emodinamica

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda;

tel 02 64442576 ;

fax 02 64442818 ;

mail: [claudia.colombo@ospedaleniguarda.it](mailto:claudia.colombo@ospedaleniguarda.it)

Dott. Nicolò Capsoni

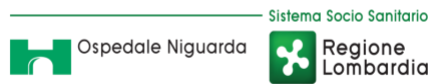
S.C. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda;

mail: [nicolo.capsoni@ospedaleniguarda.it](mailto:nicolo.capsoni@ospedaleniguarda.it)

***Comitato direttivo:*** Ilaria Emanuela Bossi (Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza; ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda)

***Sperimentatori clinici:*** Luciana D'Angelo (Cardiologia 2, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano), Lucia Occhi (Cardiologia 4 – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano), Francesco Musca (Cardiologia 4 – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano), Rossella Guerrieri (Pronto Soccorso e Medicina



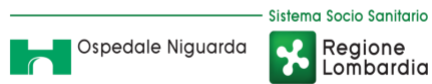
d'Urgenza; ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda), Francesco Morelli (S.C. di Radiologia Interventistica dell'Ospedale Niguarda di Milano),

***Analisi statistica***

Bernasconi Davide Paolo

mail: [davide.bernasconi@unimib.it](mailto:davide.bernasconi@unimib.it);

tel : 0264488098



## **DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ**

Lo studio sarà condotto in conformità alle linee guida della International Conference on Harmonisation per la buona pratica clinica (ICH E6). Tutto il personale coinvolto nella conduzione di questo studio ha completato la formazione sul corretto trattamento degli esseri viventi.



## **PAGINA DI FIRMA**

La firma qui sotto costituisce l'approvazione di questo protocollo e degli allegati e fornisce le necessarie garanzie che questo studio sarà condotto secondo tutte le clausole del protocollo, comprese tutte le dichiarazioni relative alla riservatezza, e secondo i requisiti legali e normativi locali e le linee guida ICH.

Sperimentatore principale o sperimentatore clinico:

Firma:

Data:

---

---

Nome:

Titolo:

## RIASSUNTO DEL PROTOCOLLO

- Titolo:** Embolia polmonare a rischio intermedio-alto sottoposta a trombolisi associata ad ultrasuoni: impatto sull'outcome a breve e lungo termine, un'esperienza monocentrica
- Obbiettivi:** Valutare gli outcomes precoci e a lungo termine della trombolisi catetere-diretta con ultrasuoni utilizzando il sistema endovascolare EkoSonic™ (EKOSTM, Boston Scientific) nel trattamento dell'embolia polmonare acuta a rischio intermedio-alto.
- Popolazione:** Pazienti ricoverati presso l'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda per tromboembolia polmonare a rischio intermedio-alto e trattati con trombolisi accelerata da ultrasuoni EKOSTM in combinazione con anticoagulazione.
- Numero di centri:** 1
- Durata dello studio:** 4 anni e 6 mesi
- Durata della partecipazione dei soggetti:** 6 mesi
- Tempo stimato per completare l'arruolamento:** 4 anni



## **INTRODUZIONE**

L'embolia polmonare acuta (TEP) è una patologia potenzialmente fatale, con un ampio spettro di esiti clinici. La TEP è il terzo disturbo cardiovascolare più comune in Europa e negli Stati Uniti e provoca, secondo le stime, tra i 150.000 e i 200.000 decessi <sup>1-3</sup>.

Nelle ultime linee guida 2019 della Società Europea di Cardiologia (ESC) i pazienti con diagnosi di TEP sono stratificati in diversi gruppi di rischio in base alla storia clinica, allo stato emodinamico, ai biomarcatori cardiaci e alla valutazione di imaging della funzione del ventricolo destro (VD).

Tradizionalmente, la terapia di ripercussione con trombolisi sistemica è il trattamento di scelta nella TEP ad alto rischio, definita da ipotensione arteriosa sistemica sostenuta, shock cardiogeno o necessità di rianimazione cardiopolmonare <sup>2</sup>.

In caso di TEP a rischio intermedio, caratterizzata dall'assenza di instabilità emodinamica ma da biomarcatori cardiaci elevati o da disfunzione del ventricolo destro alla diagnostica per immagini, le linee guida ESC riconoscono due sottocategorie di rischio: intermedio-alto, se sono presenti entrambi i segni, o intermedio-basso, se è presente solo uno di essi <sup>2</sup>. Circa un quarto dei pazienti emodinamicamente stabili con TEP è a rischio intermedio, con tassi di mortalità che variano dal 3% al 15% in presenza di evidenza di dilatazione o disfunzione del VD alla diagnostica per immagini o ai biomarcatori <sup>4,5</sup>.

In questo sottogruppo di pazienti la strategia terapeutica ottimale è ancora oggetto di dibattito. Infatti, nei pazienti stratificati come TEP a rischio intermedio-alto, la trombolisi sistemica ha comportato una riduzione del rischio di compromissione emodinamica, ma anche un aumento del rischio di gravi emorragie extracraniche e intracraniche <sup>6,7</sup>.



È stato quindi sviluppato un altro approccio, che utilizza una combinazione di frammentazione del trombo basata sugli ultrasuoni e trombolisi diretta da catetere, che richiede una dose ridotta di agente trombolitico. Questa terapia localizzata è attualmente raccomandata dalle linee guida ESC (classe IIa, livello di evidenza C) per i pazienti con TEP ad alto rischio e controindicazioni alla trombolisi sistemica o TEP a rischio intermedio-alto e deterioramento emodinamico in trattamento anticoagulante <sup>2</sup>.

Uno di questi dispositivi che combina ultrasuoni e trombolisi catetere-diretta è il sistema endovascolare EkoSonic™ (EKOSTM, Boston Scientific), disponibile nel nostro centro <sup>8</sup>.

I dati relativi alla trombolisi catetere-diretta con ultrasuoni sono promettenti. Sono stati dimostrati un miglioramento della perfusione polmonare e della funzione del VD e una riduzione della pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs) e del rapporto tra ventricolo destro e ventricolo sinistro (VD/VS) <sup>9-12</sup>. Tuttavia, non ci sono dati sufficienti sugli esiti a medio e lungo termine dei pazienti sottoposti a tale terapia.

Sebbene recentemente siano stati pubblicati i risultati a 2 anni di un'ampia coorte osservazionale prospettica multicentrica (1098 pazienti), che includeva principalmente pazienti con TEP a rischio intermedio (70%), solo pochi pazienti hanno ricevuto modalità di riperfusione diverse dalla trombolisi sistemica <sup>13</sup>.

In questo studio vorremmo valutare i dati sull'incidenza a lungo termine dell'ipertensione polmonare (IP) in questo specifico sottogruppo di pazienti trattati con ultrasuoni e trombolisi catetere-diretta.





## **OBBIETTIVO**

Proponiamo uno studio osservazionale di coorte volto a valutare l'impatto sull'outcome a breve e lungo termine della trombolisi associata ad ultrasuoni catetere-diretta con EKOS™ in una popolazione reale di soggetti con TEP acuta a rischio intermedio-alto trattati in un singolo centro italiano.

## **ENDPOINT E OBIETTIVI DELLO STUDIO**

### **Endpoint dello studio**

#### *Endpoint primario:*

- Sviluppo di ipertensione polmonare (IP)\* durante il follow-up (cioè entro 6 mesi dal trattamento).

#### *Endpoint secondari:*

- Variazione dei parametri ecocardiografici a 24 ore dopo il trattamento e a 3-6 mesi di follow-up, tra cui: escursione del piano anulare tricuspide (TAPSE), rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro (VD/VS), tempo di accelerazione (ACT), variazione dell'area frazionata (FAC), S' TDI VD, pressione sistolica dell'arteria polmonare (PAPs), velocità del rigurgito tricuspide (TRV).
- Decesso durante la degenza ospedaliera.
- Decesso per qualsiasi causa (cancro, sepsi, insufficienza respiratoria, altro) entro 6 mesi dal trattamento.
- Recidiva di TEP entro 6 mesi dal trattamento.
- Emorragia maggiore \*\* entro 6 mesi dal trattamento.
- Ictus entro 6 mesi dal trattamento.



- Riospedalizzazione entro 6 mesi dal trattamento.

### **Obiettivi dello studio**

*L'obiettivo primario è:*

- Valutare l'incidenza dell'ipertensione polmonare (IP)\* durante il follow-up (cioè entro 6 mesi dal trattamento).

*Gli obiettivi secondari sono:*

- Identificare i cambiamenti indotti dal trattamento (parametri ecocardiografici della funzione del VD e della probabilità di IP: TAPSE, rapporto VD/VS, tempo ACT, FAC, S' TDI VD, PAPs, TRV) 24 ore dopo il trattamento e a 3-6 mesi di follow-up.

- Valutare l'incidenza di morte durante la degenza ospedaliera.

- Valutare l'incidenza di altri eventi nel follow-up (cioè entro 6 mesi dal trattamento): morte per qualsiasi causa (cancro, sepsi, insufficienza respiratoria, altro), recidiva di TEP, emorragia maggiore \*\*, ictus, riospedalizzazione.

*\* La IP è definita da una pressione media in arteria polmonare  $\geq 20$  mmHg a riposo, misurata durante cateterismo cardiaco destro.*

*\*\* Bleeding Academic Research Consortium - sanguinamenti maggiori definiti come eventi BARC 3-5; sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti definiti come eventi BARC 2.*



## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio di coorte osservazionale monocentrico.

### **Impostazione**

Lo studio prevede due fasi:

- un'analisi retrospettiva dei dati di 61 pazienti ricoverati per TEP acuta a rischio intermedio-alto tra marzo 2018 e ottobre 2022 e trattati con USAT/EKOSTM, come ben definito secondo il work-up diagnostico-terapeutico del nostro centro, precedentemente approvato dal Comitato Etico dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda (PDTA per la gestione dei pazienti adulti affetti da trombo-embolia polmonare a rischio intermedio-alto candidabili a trombolisi loco regionale).
- una coorte prospettica (da novembre 2022 a novembre 2026). Il tempo stimato dall'inclusione nello studio del primo soggetto all'arruolamento nello studio dell'ultimo soggetto sarà di 4 anni. Il tempo necessario per condurre lo studio per ogni singolo soggetto sarà di 6 mesi.

### **Criteria di inclusione**

- Pazienti ricoverati con TEP acuta a rischio intermedio-alto, definita secondo le linee guida ESC
- Insorgenza dei sintomi nei 14 giorni precedenti, associata o meno a trombosi venosa profonda.
- Conferma della TEP mediante tomografia computerizzata del torace con contrasto, con embolo localizzato in almeno una arteria polmonare principale o del lobo inferiore prossimale
- Parametri ecocardiografici di disfunzione del VD



- Pazienti con TEP ad alto rischio o deterioramento emodinamico con anticoagulazione, che hanno controindicazioni assolute (alto rischio di sanguinamento) alla trombolisi sistemica e sintomi insorti negli ultimi 14 giorni. Sono inclusi anche i pazienti con complicanze emboliche legate ad intervento chirurgico (entro 48 ore).

### **Criteria di esclusione**

- Età < 18 anni
- Pazienti non in grado di dare il consenso informato
- Gravidanza
- Pazienti che hanno ricevuto farmaci fibrinolitici nei 4 giorni precedenti
- Diatesi emorragica
- Disturbo emorragico noto
- Bassa conta piastrinica (< 100.000/uL)
- Sanguinamento gastrointestinale nei 3 mesi precedenti
- Nota presenza di neoplasia maligna con tasso di sopravvivenza al momento del ricovero < 6 mesi
- Malattia renale cronica avanzata (definita come filtrato glomerulare stimato < 30 ml/min o in dialisi)

### **VALUTAZIONE AL BASALE**

Alla visita basale (T0) il medico eseguirà: esame obiettivo, TC (trombosi bilaterale o unilaterale dei vasi principali, trombosi unilaterale o bilaterale dei vasi lobari), analisi di laboratorio ed ecocardiografia (Tabella 1).

Se viene confermata una TEP a rischio intermedio-alto o alto con controindicazioni alla trombolisi sistemica, viene avviato trattamento con eparina a basso peso molecolare (100 UI/kg) e il paziente viene inviato nel laboratorio di radiologia interventistica.

Il trattamento con USAT/EKOS inizierà nelle 12 ore successive.

*Tabella 1*

	T 0	T 24	Follow-up	
			3 mesi	6 mesi
Presentazione del paziente (auto-presentazione/ambulanza)	X			
Esame obiettivo	X			
Sesso	X			
Altezza	X			
Peso	X			
IMC	X			
Anamnesi	X			
PA (S/D/M)	X			
FC	X			
FR	X			
Saturazione di ossigeno	X			

Ventilazione meccanica	X			
ECG	X			
Emogasanalisi arteriosa	X			
Troponina ultra-sensibile	X			
Nt-pro-BNP	X			
Emoglobina	X	X		
Piastrine	X	X		
Leucociti	X			
D-dimero	X			
Creatinina	X			
Filtrato glomerulare stimato	X			
PCR	X			
PESI *	X			
sPESI *	X			
Angio TC	X			
TAPSE	X	X	X	X
PAPs	X	X	X	X
TVR	X	X	X	X

Rapporto VD/VS	X	X	X	X
Cinesi VD	X	X	X	X
FAC (%)		X	X	X
S' VD		X	X	X
Tempo di accelerazione polmonare			X	X
Valutazione ambulatoriale dell'IP				X
Consulenza cardiologica ambulatoriale			X	
Cateterismo cardiaco destro			X**	X**

\* Al basale verranno valutati anche punteggi clinici pratici, come il *Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* e il *Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)*, che hanno dimostrato di avere un elevato potere prognostico per identificare i pazienti ad alto (rischio di mortalità precoce superiore al 10%) e a basso rischio (rischio di mortalità precoce < 1%).

\*\* Il cateterismo cardiaco destro viene eseguito se il paziente è considerato a rischio di ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH).

### **Dati procedurali:**

Il sistema EKOS™ viene impiantato con guida fluoroscopica nel laboratorio di radiologia interventistica con monitoraggio emodinamico ed elettrocardiografico continuo. Viene eseguito un doppio approccio venoso femorale o un doppio approccio venoso giugulare con introduttori da 6 French.

Nell'arco di 10 ore, vengono somministrati 10 mg di alteplase in infusione continua da ogni catetere alla velocità di 1 mg/h. Contemporaneamente, viene avviata un'infusione endovenosa di eparina non frazionata (UHF) (aPTT target 50-70 sec).

Dopo 12 ore di infusione di alteplase e di ultrasuoni EKOSTM, la terapia viene interrotta, il catetere EKOS<sup>TM</sup> viene rimosso e il sito di puntura (vena giugulare interna o vena femorale) deve essere compresso.

I dati procedurali sono riassunti nella Tabella 2.

*Tabella 2*

<b>Dati procedurali</b>		
Accesso vascolare	Vena giugulare	X
	Vena femorale	X
Numero di cateteri utilizzati		X
Dose totale di attivatore del plasminogeno tissutale ricombinante (r-TPA)		X
BARC		X
Trasfusione di sangue		X

**Dati post-procedura (T 24):**

Dopo la valutazione basale, nelle prime 24 ore verranno registrati i seguenti parametri ecocardiografici (Tabella 1).



### **Degenza ospedaliera:**

Dopo la procedura, l'eparina non frazionata (UFH) sarà sospesa e successivamente sostituita con antagonisti della vitamina K, anticoagulanti diretti o eparina a basso peso molecolare.

I dati relativi alla degenza ospedaliera prima della dimissione sono riassunti nella Tabella 3.

*Tabella 3*

<i>Dati relative alla degenza ospedaliera</i>		
Durata dell'ossigenoterapia		X
Regime anticoagulante		X
Esami ematochimici	Troponina (ultrasensibile)	X
	Nt-pro-BNP	X
Durata della degenza		X

### **Follow up:**

Il follow-up dopo la dimissione viene pianificato considerando la probabilità ecocardiografica di IP (stimata mediante ecocardiogramma durante il ricovero).

Le linee guida ESC suggeriscono di classificare la probabilità di IP in base alla velocità di rigurgito tricuspидale (TRV) a riposo e alla presenza di ulteriori variabili ecocardiografiche prestabilite suggestive di PH (Tabella 4 e 5)<sup>2</sup>. La probabilità di PH può quindi essere giudicata alta, intermedia o bassa.

Tabella 4

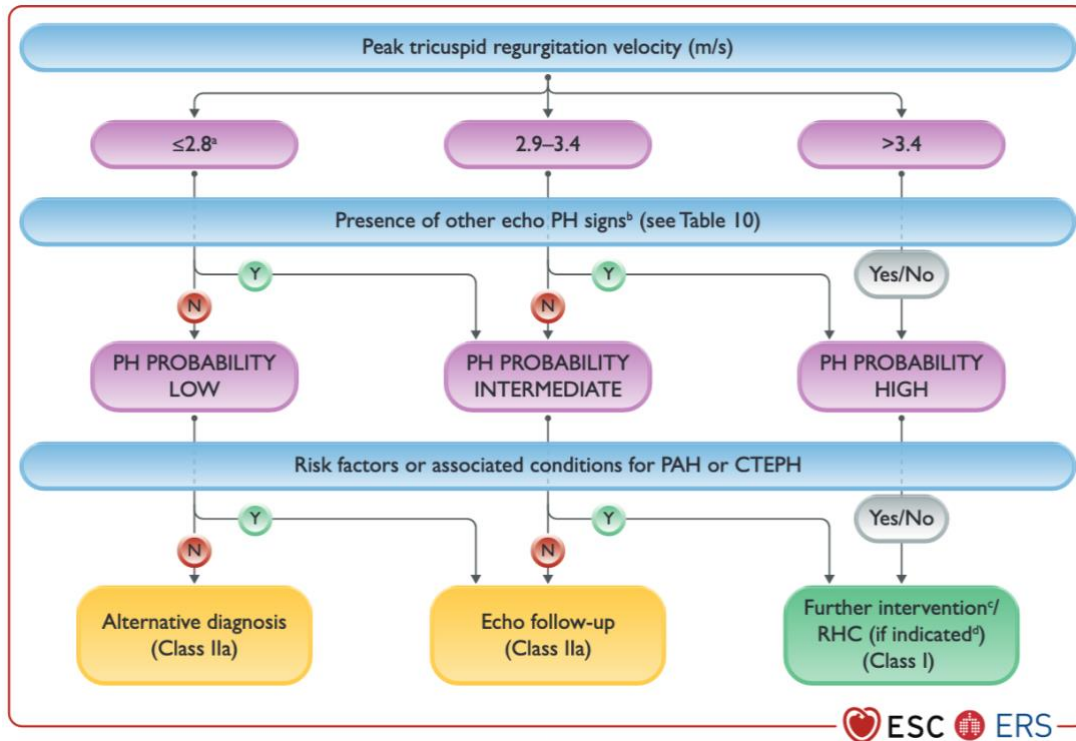


Tabella 5

A: The ventricles	B: Pulmonary artery	C: Inferior vena cava and RA
RV/LV basal diameter/area ratio $> 1.0$	RVOT AT $< 105$ ms and/or mid-systolic notching	IVC diameter $> 21$ mm with decreased inspiratory collapse ( $< 50\%$ with a sniff or $< 20\%$ with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (LVEI $> 1.1$ in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity $> 2.2$ m/s	RA area (end-systole) $> 18$ cm <sup>2</sup>
TAPSE/sPAP ratio $< 0.55$ mm/mmHg	PA diameter $> AR$ diameter PA diameter $> 25$ mm	

© ESC/ERS 2022

### **Probabilità ecocardiografica di sviluppare ipertensione polmonare:**

→ Bassa: follow up a 6 mesi (ecocardiografia + consulenza cardiologica ambulatoriale - vedi Tabella 1)

→ Intermedia\* o alta: follow up a 3 mesi (ecocardiografia + consulenza cardiologica ambulatoriale IP - vedi Tabella 1).

*\* In caso di rigurgito della valvola tricuspidale non rilevante o  $TVR < 2,8$  m/sec è obbligatorio avere almeno 2 criteri della tabella 5 appartenenti a colonne diverse (cioè: 1 criterio della colonna A + 1 criterio della colonna B o 1 criterio di B + 1 criterio di C o 1 criterio di A + 1 criterio di C).*

Se al follow-up viene documentata la persistenza di una probabilità intermedia o alta di TEP, verrà eseguito un cateterismo cardiaco destro <sup>2</sup>.

I dati del cateterismo cardiaco destro raccolti sono riassunti nella Tabella 6.

*Tabella 6*

<b><i>Dati del cateterismo cardiaco destro</i></b>	
PAS (mmHg)	X
FC (bpm)	X
PAPs (mmHg)	X
PAPd (mmHg)	X

PAPm (mmHg)	X
AD (mmHg)	X
WP (mmHg)	X
AD/WP	X
SvO <sub>2</sub>	X
CO (L/min)	X
CO termodiluzione o Fick	X
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	X
PVR (WU)	X
PVR-I (WU/m <sup>2</sup> )	X
PAPi	X
RVSWI	X
Test di vasoreattività (NO or prostanoid)	X



## STATISTICA

Le analisi descrittive saranno composte da medie, deviazioni standard (DS), mediane, quartili (Q1-Q3) e frequenze assolute e relative a seconda del tipo di variabili considerate.

Per gli endpoint binari, l'incidenza sarà calcolata come la proporzione di pazienti che sviluppano l'evento (con intervallo di confidenza del 95%). Per i parametri ecocardiografici continui di funzione VD/probabilità di IP, la variazione tra i valori a 24 ore dopo il trattamento e a 3-6 mesi di follow-up sarà calcolata sia come differenza assoluta che relativa e sarà descritta utilizzando la media (DS) o la mediana (Q1-Q3).

L'associazione tra i biomarcatori cardiaci (Troponina ultrasensibile e NT-pro-BNP misurati al basale e alla dimissione) e la variazione dei parametri ecocardiografici della funzione VD/probabilità di IP sarà analizzata mediante scatter plot, indice di correlazione di Pearson o Spearman e regressione lineare o quantile.

### **Considerazioni sulla dimensione del campione**

Considerando un tasso medio di reclutamento di 2 pazienti al mese, la dimensione del campione prevista dopo 4 anni sarà di circa un centinaio di pazienti che si aggiungeranno alla coorte già esistente di 80 pazienti. Nell'ipotesi che l'incidenza dell'ipertensione polmonare a 6 mesi di trattamento sia di circa il 5%, includendo nel nostro studio 180 pazienti, otterremo una stima di questa proporzione con un errore (semi-ampiezza dell'intervallo di confidenza al 95% secondo Wald con correzione di continuità) di circa il 3,5%. Se l'incidenza sarà del 10%, l'errore rimarrà comunque inferiore al 5%.



---

## **DOCUMENTAZIONE**

Il personale dello studio fornirà documentazione medica e di ricerca appropriata per questo studio, in conformità con ICH E6, sezione 4.9 e con i requisiti normativi e istituzionali per la protezione della riservatezza dei soggetti. Il personale dello studio consentirà ai rappresentanti autorizzati delle agenzie regolatorie di esaminare (e, quando richiesto dalla legge, di copiare) le cartelle cliniche della ricerca ai fini di revisioni di garanzia della qualità, degli audit e della valutazione della sicurezza, del progresso e della validità dei dati dello studio.



## **ETICA/PROTEZIONE DEI SOGGETTI UMANI**

### **Standard etici**

Lo sperimentatore si impegna a garantire che questo studio sia condotto in piena conformità con i principi enunciati nel Rapporto Belmont: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, codificato in 45 CFR Part 46 e/o ICH E6.

### **Comitato di revisione istituzionale (IRB)**

Il protocollo, i moduli di consenso informato, il materiale di reclutamento e tutto il materiale dei partecipanti saranno sottoposti all'IRB per la revisione e l'approvazione. L'approvazione del protocollo e del modulo di consenso deve essere ottenuta prima dell'arruolamento dei partecipanti. Qualsiasi modifica al protocollo richiederà la revisione e l'approvazione da parte dell'IRB prima che i cambiamenti vengano apportati allo studio.

### **Processo di consenso informato**

Il consenso informato è un processo che viene avviato prima che l'individuo accetti di partecipare allo studio e continua per tutta la durata della partecipazione allo studio. Ai partecipanti e alle loro famiglie verrà fornita la possibilità di un'ampia discussione sui rischi e sui possibili benefici della partecipazione allo studio. Al partecipante verrà consegnato un modulo di consenso che descrive in dettaglio le procedure e i rischi dello studio. I moduli di consenso saranno approvati dall'IRB e il partecipante dovrà leggere e rivedere il documento o farselo leggere. Lo sperimentatore o un suo incaricato spiegherà al partecipante lo studio di ricerca e risponderà a tutte le domande che potrebbero sorgere. Il partecipante firmerà il documento di consenso informato prima di essere sottoposto a qualsiasi valutazione o



procedura relativa allo studio. I partecipanti avranno la possibilità di discutere dello studio con i loro familiari o di riflettere prima di accettare di partecipare. Possono ritirare il consenso in qualsiasi momento nel corso dello studio. Una copia del documento di consenso informato firmato sarà consegnata ai partecipanti. I diritti e il benessere dei partecipanti saranno tutelati sottolineando che la qualità delle loro cure cliniche non sarà compromessa se rifiutano di partecipare a questo studio. Il processo di consenso sarà documentato nella cartella clinica o di ricerca.

### **Riservatezza dei partecipanti**

I ricercatori, il personale dello studio, gli sponsor e i loro agenti si impegnano a mantenere la riservatezza dei partecipanti. La riservatezza si applica anche ai test biologici e genetici, oltre che a tutte le informazioni dello studio relative ai partecipanti.

Il protocollo dello studio, la documentazione, i dati e tutte le altre informazioni generate saranno strettamente riservati. Nessuna informazione riguardante lo studio o i dati sarà divulgata a terzi non autorizzati senza la previa approvazione scritta.

I supervisori dello studio o altri rappresentanti autorizzati possono ispezionare tutti i documenti e le registrazioni dello studio che lo sperimentatore è tenuto a conservare, comprese, ma non solo, le cartelle cliniche dei partecipanti allo studio. Il sito dello studio clinico consentirà l'accesso a tali documenti.





---

## **TRATTAMENTO DEI DATI E CONSERVAZIONE DEI REGISTRI**

Gli sperimentatori sono responsabili dell'accuratezza, della completezza, della leggibilità e della tempestività dei dati riportati. Tutti i documenti devono essere compilati in modo ordinato e leggibile per garantire un'interpretazione accurata dei dati. Gli sperimentatori conserveranno la storia clinica dei partecipanti allo studio.

### **Responsabilità della gestione dei dati**

La raccolta dei dati e la documentazione accurata sono responsabilità del personale dello studio sotto la supervisione dello sperimentatore. Tutti i documenti e i risultati degli esami di laboratorio devono essere esaminati dal team di studio e dal personale addetto all'inserimento dei dati, che ne garantiranno l'accuratezza e la completezza. I problemi imprevisti devono essere esaminati dallo sperimentatore o da un suo incaricato.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Wendelboe, A. M. & Raskob, G. E. Global Burden of Thrombosis. *Circ. Res.* **118**, 1340–1347 (2016).
2. Konstantinides, S. V *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **41**, 543–603 (2020).
3. Heit, J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* **12**, 464–474 (2015).
4. Frémont, B. *et al.* Prognostic Value of Echocardiographic Right/Left Ventricular End-Diastolic Diameter Ratio in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Results From a Monocenter Registry of 1,416 Patients. *Chest* **133**, 358–362 (2008).
5. Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M. & Goldhaber, S. Z. Prognostic Role of Echocardiography Among Patients With Acute Pulmonary Embolism and a Systolic Arterial Pressure of 90 mm Hg or Higher. *Arch. Intern. Med.* **165**, 1777–1781 (2005).
6. Marti, C. *et al.* Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **36**, 605–614 (2015).
7. Meyer, G. *et al.* Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1402–1411 (2014).
8. Sacco, A., Serafini, L., Occhi, L., Morici, N. & Rampoldi, A. Intermediate-high-risk



- pulmonary embolism treated with local ultrasound-facilitated thrombolysis: a single-center experience. *J. Cardiovasc. Med.* **23**, (2022).
9. Kaymaz, Cihangir; Akbal, Ozgur Y.; Tanboga, Ibrahim Halil; Hakgor, Aykun; Yilmaz, Fatih; Ozturk, Selcuk; Poci, Nertila; Turkday, Sevim; Ozdemir, Nihal; Konstantinides, S. Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis in High-Risk and Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **16**, 179-189 (2018).
  10. Kucher, N. *et al.* Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation* **129**, 479–486 (2014).
  11. Gregory, P. *et al.* A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc. Interv.* **8**, 1382–1392 (2015).
  12. F., T. V. *et al.* A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc. Interv.* **11**, 1401–1410 (2018).
  13. Valerio, L. *et al.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur. Heart J.* ehac206 (2022) doi:10.1093/eurheartj/ehac206.